

**DÉVELOPPEMENT DE CATALYSEURS POUR LA RÉACTION D'HALOLACTONISATION ÉNANTIOSÉLECTIVE
ET
VALORISATION DE DIAZIRINES COMME SOURCE D'AZOTE ÉLECTROPHILE**

par

Julie Prévost

Mémoire présenté au Département de chimie en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, Juin 2012



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

ISBN: 978-0-494-88918-3

Our file Notre référence

ISBN: 978-0-494-88918-3

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

Le 14 juin 2012

*le jury a accepté le mémoire de Madame Julie Prévost
dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Claude Legault
Directeur de recherche
Département de chimie

Professeur Jean Lessard
Évaluateur interne
Département de chimie

Professeur Claude Spino
Président rapporteur
Département de chimie

« On ne fait jamais attention à ce qui a été fait, on ne voit que ce qui reste à faire. »

-Marie Curie

SOMMAIRE

Les travaux de recherche présentés dans cet ouvrage ont été effectués dans le but de développer des catalyseurs pour la réaction d'halolactonisation énantiosélective. Deux approches différentes ont été réalisées.

Dans l'introduction, il sera mentionné des précédents de la littérature sur la réaction d'halolactonisation énantiosélective. Aussi, une contrainte traitant d'une réaction en compétition lors de la réaction d'halolactonisation énantiosélective sera expliquée. Cette particularité devra être contournée lors du développement d'une nouvelle méthodologie asymétrique.

Au premier chapitre, la première approche pour effectuer la réaction de façon énantiosélective sera abordée. Un cycle catalytique où il y aura oxydation d'un composé chiral d'iode (I) en iode (III) sera proposé.

Au second chapitre, une autre méthodologie sera développée pour l'halolactonisation énantiosélective. Dans ce chapitre, les composés haloiodanes seront étudiés plus en profondeur. Leurs synthèses et leurs réactivités seront étudiées afin de mieux comprendre ces composés. Par la suite, un cycle catalytique impliquant un acide de Brønsted chiral sera développé.

Au troisième chapitre, un sujet complètement différent sera traité, celui de la chimie des diazirines. Actuellement, les diazirines sont utilisées principalement comme source de carbènes, mais dans cet ouvrage il sera démontré que les diazirines peuvent agir comme source d'azote électrophile. Cette propriété est très intéressante et sera exploitée pour effectuer la synthèse d'indoles de façon expéditive et divergente.

Halolactonisation, iodane, fluoroiodane, benziodoxole, acide de Brønsted, acides phosphoriques, diazirines, indoles.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je voudrais remercier mon directeur de recherche, Pr. Claude Legault, de m'avoir accueillie dans son laboratoire. Travailler sur différents projets n'a pas toujours été facile, mais maintenant je peux dire que je suis ravie d'avoir diversifié mon expérience lors de mes études supérieures. Merci pour toutes nos discussions à propos de mes projets et de m'avoir guidée au travers de ceux-ci.

Je veux remercier les membres de mon jury, Pr. Claude Spino et Pr. Jean Lessard pour votre temps accordé à la lecture de mon mémoire.

Je remercie les autres membres du groupe, Audrey-Anne Guilbault, Hannah Guernon et Alexandre Meunier pour nos nombreuses discussions sur la chimie et autres sujets divers. Je remercie aussi les stagiaires qui ont été membres du groupe pendant quelques temps, Vincent Wanie, et particulièrement Maëlle Gobin qui a débuté le projet des diazirines. Je veux remercier aussi les autres personnes présentes dans le laboratoire, Jonathan Boudreault et Marianne Dupuis.

Je veux remercier tout spécialement Alexandre Romanens, mon copain et collègue, avec qui j'ai passé de si bons moments. Tu as su m'encourager dans les moments difficiles et me faire rire afin de me changer les idées. Mes études universitaires n'auraient pas été aussi fantastiques sans toi.

Je voudrais remercier les professeurs de chimie organique du département qui m'ont enseigné durant le baccalauréat, Pr. Claude Spino, Pr. Guillaume Bélanger et Pr. Eli Zysman-Colman. Merci de m'avoir transmis la passion de la synthèse organique. Je remercie également le personnel technique du département de chimie de l'Université de Sherbrooke : Normand Pothier, Gaston Boulay, René Gagnon, Daniel Fortin, Solange Thériault, Maurice Luc, François Rivard et Phillip Richter.

Je voudrais remercier ma famille et ma belle-famille, pour vos encouragements et pour ces moments qui m'ont fait le plus grand bien.

Enfin, merci aux différents organismes subventionnaires ayant permis cette recherche : l'Université de Sherbrooke, le Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (CRSNG), les Fonds Québécois de Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT) et la Fondation Canadienne pour l'Innovation (FCI).

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	III
REMERCIEMENTS	IV
TABLE DES MATIÈRES	VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	IX
LISTE DES TABLEAUX	XIII
LISTE DES FIGURES	XIV
LISTE DES SCHÉMAS	XV
INTRODUCTION.....	1
I.1 Réaction d'halolactonisation énantiosélective.....	2
I.1.1. Problématiques de la réaction d'halolactonisation.....	2
I.1.2. Réactions énantiosélectives (agent chiral stœchiométrique)	5
I.1.3. Réactions énantiosélectives (agent chiral catalytique)	6
CHAPITRE 1 : DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉACTION D'HALOLACTONISATION CATALYTIQUE ÉNANTIOSÉLECTIVE UTILISANT UN RÉACTIF D'IODE HYPERVALENT. .	11
1.1. Introduction.....	11
1.1.1. Iode hypervalent d'état d'oxydation (III), λ^3 -iodane.....	11
1.1.2. λ^3 -haloiodanes : source d'halogènes électrophiles	13
1.1.3. But du projet.....	14
1.1.3.1. <i>Source de chiralité : oxazolines</i>	16
1.2. Synthèse de substrats	17
1.3. Synthèse des catalyseurs d'iode (I)	18
1.3.1. Rétrosynthèse	18
1.3.2. Synthèse	19
1.3.2.1. <i>Synthèse du mono-acide 47</i>	19
1.3.2.2. <i>Synthèse des amino alcools</i>	21
1.3.2.3. <i>Couplage et cyclisation</i>	21
1.3.2.4. <i>Fonctionnalisation des esters</i>	22
1.4. Tests catalytiques et résultats d'halolactonisation.....	23
1.4.1. Bromolactonisation.....	23
1.4.1.1. <i>Analyse spectroscopique et résultats</i>	27

1.4.2. Chlorolactonisation.....	27
1.4.3. Fluorolactonisation	28
1.5. Conclusions et travaux futurs.....	29
1.5.1. Conclusions	29
1.5.2. Travaux futurs	29
CHAPITRE 2 : DÉVELOPPEMENT DE CATALYSEURS ACIDE DE BRØNSTED POUR LA RÉACTION D'HALOLACTONISATION ÉNANTIOSÉLECTIVE	31
2.1. Introduction	31
2.1.1. Acide de Brønsted	31
2.1.2. Acides phosphoriques basé sur les BINOL.....	32
2.1.3. But du projet.....	33
2.2. Haloiodanes	35
2.2.1. Synthèse des haloiodanes.....	35
2.2.1.1 <i>Synthèse du fluoroiodane et effet trans</i>	37
2.2.2. Réactivité des haloiodanes	39
2.3. Détermination de l'activité catalytique de l'acide phosphorique racémique	42
2.4. Synthèse d'acides phosphoriques chiraux	46
2.4.1. Rétrosynthèse	46
2.4.2. Synthèse	46
2.4.2.1 <i>Couplage croisé</i>	47
2.4.2.2 <i>Déprotection et formation de l'acide phosphorique</i>	47
2.5. Détermination de l'induction chirale par les acides phosphoriques chiraux	48
2.5.1. Résultats des excès énantiomériques	48
2.5.2. Problèmes de reproductibilité de l'activité catalytique.....	49
2.5.3. Résultats obtenus avec la nouvelle méthode de purification des acides de Brønsted	49
2.6. Conclusions et travaux futurs.....	51
2.6.1. Conclusions	51
2.6.2. Travaux futurs	52
CHAPITRE 3 : VALORISATION DES DIAZIRINES COMME SOURCE D'AZOTE ÉLECTROPHILE.....	53
3.1. Introduction	53
3.1.1. But du projet.....	54
3.2. Synthèse de diazirines.....	54

3.2.1. Précédents de la littérature	54
3.2.2. Synthèses effectuées au laboratoire	56
3.3. Réaction sur les diazirines : addition de nucléophiles organométalliques.....	58
3.4. Réaction sur les diazirines : formation d'indoles	60
3.4.1. Formation d'indoles à partir de diazirines énolisables	60
3.4.2. Formation d'indoles à partir de diazirines non-énolisables	63
3.5. Réaction sur les diazirines : formation d'ylures d'azométhine imine	66
3.6. Conclusions et travaux futurs.....	68
3.6.1 Conclusions	68
3.6.2. Travaux futurs	68
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	70
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	71
Remarques générales	71
Modes opératoires	72
RÉFÉRENCES ET NOTES.....	104
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS	108
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES	139
ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ #70.....	170
ANNEXE 4 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ #69.....	179

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACN	acétonitrile
AcOEt	acétate d'éthyle
All	allyle
APTS·H ₂ O	acide <i>p</i> -toluène sulfonique monohydrate
Ar	aromatique
Ba(OH) ₂	hydroxyde de barium
BBr ₃	tribromure de bore
BINOL	1,1'-binaphtalène-2,2'-diol
Bn	benzyle
Boc	<i>t</i> -butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	di- <i>t</i> -butyl dicarbonate
<i>n</i> -BuLi	lithium de <i>n</i> -butyle
<i>t</i> -BuOCl	hypochlorite de <i>t</i> -butyle
<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -butoxyde de potassium
CaH ₂	hydrure de calcium
cat.	catalyseur
CCl ₄	tétrachlorure de carbone
CCM	chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	chloroforme <i>d</i> -1
CHCl ₃	chloroforme
d	doublet
DBDMH	1,3-dibromo-5,5'-diméthylhydantoïne
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCDPH	1,3-dichloro-5,5'-diphénylhydantoïne
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DIPEA	di- <i>i</i> -propyléthylamine
DMAD	diméthylacétylènedicarboxylate acétylènedicarboxylate de diméthyle

DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
D ₂ O	eau lourde
DRX	diffraction des rayons X
<i>ee</i>	excès énantiomérique
eq	équivalent
Et	éthyle
Et ₃ N	triéthylamine
Et ₂ O	éther diéthylique
EtOH	éthanol
<i>gem</i>	géminal
hex	hexanes
HBF ₄ ·OEt ₂	acide tétrafluoroborique éthérate
HBr	acide bromhydrique
HCl	acide chlorhydrique
H ₂ O	eau
H ₂ SO ₄	acide sulfurique
<i>i</i>	iso
I ₂	iode moléculaire
ICl	chlorure d'iode
IUPAC	<i>International union of pure and applied chemistry</i>
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
K ₂ CO ₃	carbonate de potassium
KF	fluorure de potassium
KMnO ₄	permanganate de potassium
KOH	hydroxyde de potassium
LiHMDS	<i>N,N</i> -bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LiOH	hydroxyde de lithium
M	métal

M ⁺	masse ionisée
Me	méthyle
MeOH	méthanol
MeMgBr	bromure de méthylmagnésium
MeMgI	iodure de méthylmagnésium
Més	mésityle
MgSO ₄	sulfate de magnésium
MsOH	acide méthanesulfonique
<i>n</i>	néo
NaBH ₄	borohydrure de sodium
NaHCO ₃	bicarbonate de sodium
NaOH	hydroxyde de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NaOCl	hypochlorite de sodium
NH ₄ Cl	chlorure d'ammonium
NH ₄ OH	hydroxyde d'ammonium
NH ₂ OSO ₃ H	acide hydroxylamine sulfonique
Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	chlorure de bis(triphénylphosphine) de nickel (II)
Pd ₂ dba ₃	tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (0)
Ph	phényle
PHOX	phosphinoxazoline
P ₂ O ₅	pentoxyde de phosphore
POCl ₃	trichlorure de phosphore
Pr	propyle
q	quadruplet
<i>rac</i>	racémique
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
SAE	substitution aromatique électrophile
SM	spectre de masse
SMBR	spectrométrie de masse de basse résolution

SMHR	spectrométrie de masse de haute résolution
SOCl_2	chlorure de thionyle
<i>t</i>	<i>tert</i>
t	triplet
t.a.	température ambiante
TIPB	tri <i>i</i> -propylbenzène
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMSOK	triméthylsilylanoate de potassium

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Mono-saponification de l'ester 46 .	20
Tableau 2. Résultats de bromolactonisation de 23 à température ambiante.	24
Tableau 3. Résultats de bromolactonisation de 23 à -50 °C.	24
Tableau 4. Résultats de bromolactonisation de 40 à -50 °C.	25
Tableau 5. Résultats de bromolactonisation.	26
Tableau 6. Résultats de fluorolactonisation.	28
Tableau 7. Longueur des liens dans les haloiodanes.	39
Tableau 8. Conversion par RMN ¹ H dans la réaction de SAE de l'anisole (21) avec le bromoiodane 25 .	40
Tableau 9. Conversion par RMN ¹ H de la réaction de SAE de l'anisole avec le chloroiodane 64 .	41
Tableau 10. Étude de l'halolactonisation de l'acide 4-phénylpent-4-énoïque (40) catalysée par l'acide phosphorique <i>rac</i> - 73 .	43
Tableau 11. Étude de l'halolactonisation de l'acide pent-4-énoïque (23) catalysée par l'acide phosphorique <i>rac</i> - 73 .	44
Tableau 12. Étude de l'halolactonisation de l'acide 4-phénylpent-4-énoïque (40) catalysée par l'acide phosphorique <i>rac</i> - 73 .	45
Tableau 13. Étude de la bromolactonisation avec un nouveau lot de catalyseur racémique.	49
Tableau 14. Taux de conversion par RMN ¹ H dans la bromolactonisation avec d'autres acides de Brønsted.	50
Tableau 15. Conversion par RMN ¹ H pour l'halolactonisation catalysée avec du HCl (g).	51
Tableau 16. Synthèse de diaziridines.	57
Tableau 17. Synthèse de diazirines.	58
Tableau 18. Addition d'organométalliques sur la diazirine 103 .	59
Tableau 19. Parachèvement acide pour la formation d'indoles à partir de diazirines énolisables.	61
Tableau 20. Formation d'indoles à partir de diazirines énolisables.	62
Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.	71

LISTE DES FIGURES

Figure 1. <i>rac</i> -Thalidomide	1
Figure 2. État de transition proposé.....	8
Figure 3. État de transition proposé.....	9
Figure 4. État de transition proposé.....	10
Figure 5. Structure générale d'un λ^3 -iodane.	11
Figure 6. Benziodoxoles.	12
Figure 7. Ligand PHOX.....	16
Figure 8. Intermédiaire <i>N</i> -Bromooxazolinium spéculé.	27
Figure 9. Encombrement stérique des catalyseurs d'iode dérivé de binaphtyles.....	30
Figure 10. Différents acides de Brønsted.....	31
Figure 11. Acides phosphoriques.	32
Figure 12. Acides phosphoriques dérivés d'analogues du BINOL.	33
Figure 13. Chloroiodane 63	37
Figure 14. Structure rayons x du sulfate-bis-iodane 69 et du fluoroiodane 70	38
Figure 15. Super acides de Brønsted.	52
Figure 16. Hétérocycles à trois membres comportant deux hétéroatomes.	53

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.....	2
Schéma 2.....	3
Schéma 3.....	3
Schéma 4.....	4
Schéma 5.....	5
Schéma 6.....	6
Schéma 7.....	7
Schéma 8.....	7
Schéma 9.....	8
Schéma 10.....	9
Schéma 11.....	10
Schéma 12.....	12
Schéma 13.....	13
Schéma 14.....	13
Schéma 15.....	14
Schéma 16.....	15
Schéma 17.....	17
Schéma 18.....	17
Schéma 19.....	18
Schéma 20.....	18
Schéma 21.....	19
Schéma 22.....	19
Schéma 23.....	20
Schéma 24.....	21
Schéma 25.....	22
Schéma 26.....	22
Schéma 27.....	23
Schéma 28.....	28
Schéma 29.....	30

Schéma 30.....	34
Schéma 31.....	35
Schéma 32.....	35
Schéma 33.....	36
Schéma 34.....	36
Schéma 35.....	37
Schéma 36.....	38
Schéma 37.....	40
Schéma 38.....	46
Schéma 39.....	46
Schéma 40.....	47
Schéma 41.....	48
Schéma 42.....	48
Schéma 43.....	53
Schéma 44.....	54
Schéma 45.....	55
Schéma 46.....	55
Schéma 47.....	56
Schéma 48.....	56
Schéma 49.....	60
Schéma 50.....	61
Schéma 51.....	64
Schéma 52.....	64
Schéma 53.....	65
Schéma 54.....	66
Schéma 55.....	66
Schéma 56.....	67
Schéma 57.....	68
Schéma 58.....	69

INTRODUCTION

Un concept important pour les chimistes du XXI^e siècle a été défini en 1991 par l'Agence de la Protection de l'Environnement (EPA), celui de la chimie verte. Ce concept se définit comme suit : « La chimie verte a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses. »¹ Cette notion a été développée en 12 principes de la chimie verte par deux chimistes américains, Paul Anastas et John C. Warner.¹ Un de ces principes recommande l'utilisation de catalyseurs, c'est-à-dire des molécules qui modifient la cinétique d'une réaction chimique, qui peuvent être récupérées intactes à la fin de la réaction chimique et qui sont utilisées en quantités sous-stœchiométriques.² L'utilisation d'un catalyseur abaisse l'énergie d'activation de la réaction, ce qui en diminue le temps de réaction. De plus, l'utilisation d'un catalyseur chiral amène la possibilité d'effectuer une réaction de façon stéréosélective.³ Un produit chiral non racémique sera formé. De nos jours, il est connu que la synthèse asymétrique est très importante, car deux énantiomères peuvent avoir des activités biologiques différentes. Il n'y a qu'à penser à la terrible histoire de la thalidomide, qui était vendue dans les années 1950 en tant que mélange racémique; un énantiomère est un antinauséeux tandis que l'autre est un tératogène, provoquant de graves malformations congénitales.

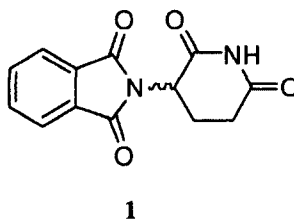


Figure 1.*rac*-Thalidomide

De ce fait, effectuer une transformation chimique de façon efficace et stéréosélective est un défi de taille, et cet ouvrage s'adresse plus particulièrement à la réaction d'halolactonisation énantiosélective catalytique.

I.1 Réaction d'halolactonisation énantiosélective

La réaction d'alcènes avec des agents électrophiles est une méthode couramment utilisée en synthèse pour introduire des groupements fonctionnels. Plus particulièrement, l'halolactonisation est une réaction fondamentale en synthèse et elle permet la formation de cycles stéréodéfinis. La lactone obtenue est intéressante à plusieurs points : il y a présence de lactones dans plusieurs molécules naturelles, la lactone formée possède deux leviers synthétiques qui peuvent être modifiés, l'halogénure et la fonction ester, et il y a formation possible de deux centres chiraux contigus qui peuvent être quaternaires, comme illustré au schéma 1.

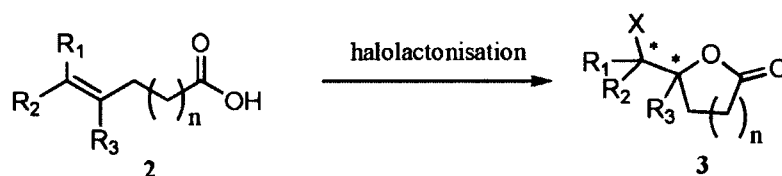


Schéma 1.

Par cette méthode, il y a deux façons d'obtenir une lactone chirale: soit avec un substrat de départ qui possède un centre chiral, dans ce cas on parle de lactonisation contrôlée par le substrat, soit en utilisant un substrat achiral avec un agent de lactonisation chiral, dans ce cas on parle de lactonisation contrôlée par le réactif. La première méthode est très répandue et s'avère très efficace.⁴ Toutefois, l'inconvénient majeur de cette méthode est que la molécule de départ doit déjà posséder un centre chiral. Bien que cette méthode s'avère très utile, elle ne sera pas discutée davantage dans cet ouvrage. En contraste, peu de méthodes efficaces et générales utilisant un réactif chiral existent. Développer un catalyseur chiral permettant la formation de lactones de façon hautement énantiosélective, pouvant être utilisé avec différentes sources d'halogène électrophile et sur différents acides alcéniques, est l'objectif à atteindre.

I.1.1. Problématiques de la réaction d'halolactonisation

La réaction d'halolactonisation procède lorsqu'un acide alcénique est mis en présence d'une source d'halogène électrophile X⁺. Il y a tout d'abord formation d'un ion halonium et ensuite attaque de la fonction acide, agissant comme nucléophile, sur un des carbones de l'ion halonium, pour former la lactone.

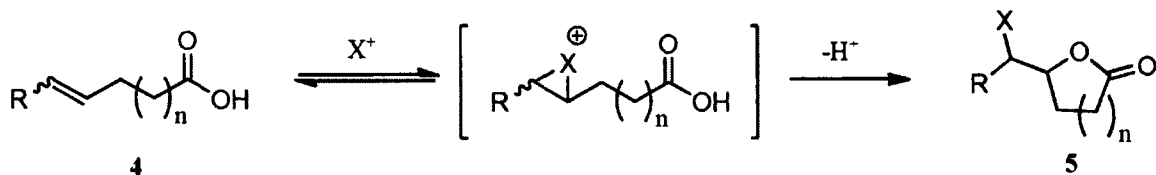


Schéma 2.

Plusieurs efforts ont été déployés pour effectuer la réaction d'halolactonisation de façon énantiosélective. Mais il y a une contrainte de taille qui explique en partie le faible nombre de méthodologies efficaces et générales : il peut y avoir un échange de l'halogène entre l'ion halonium et un autre alcène, comme illustré dans le schéma 3.⁶

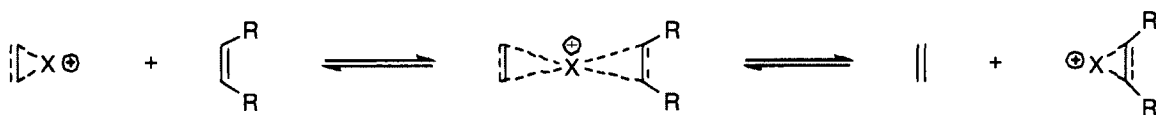
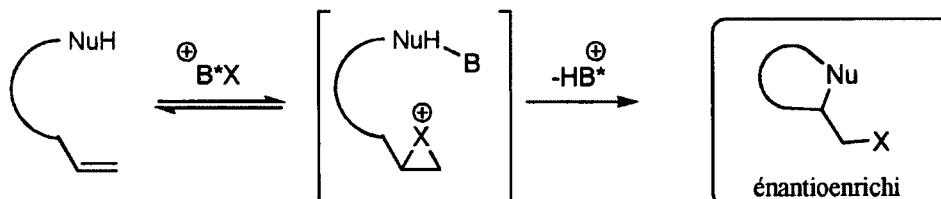


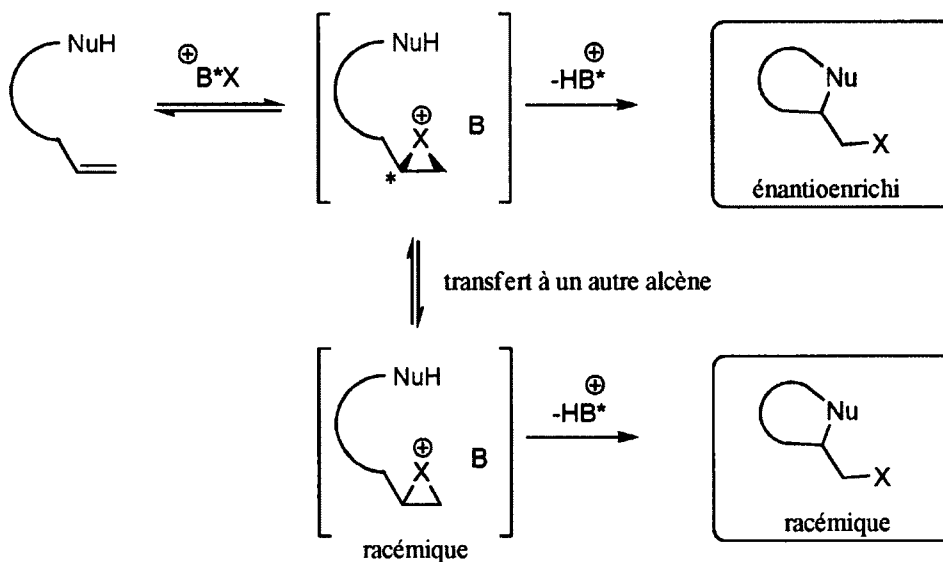
Schéma 3.

La réaction énantiosélective avec un alcène peut être représentée de deux façons lorsque la source de chiralité est une base chirale liée à la source d'halogène électrophile (B^*X^+). Il peut y avoir la formation d'interactions avec le nucléophile (Schéma 4A) ou encore la formation d'un halonium chiral (Schéma 4B). Dans la première méthode (Schéma 4A), l'induction chirale provient de l'interaction entre le nucléophile et la base chirale et c'est la cyclisation qui est stéréodéterminante. Dans la seconde méthode, il y a formation d'un halonium chiral (Schéma 4B) et si la cyclisation du nucléophile est rapide, il y a formation de lactone énantioenrichie. Toutefois, si la cyclisation est lente, il peut y avoir un échange rapide avec un autre alcène, menant à la formation d'ions halonium diastéréomériques et à la formation d'une lactone racémique. C'est un problème important, particulièrement dans les réactions catalytiques, où il y a une grande quantité de substrat de départ et où l'échange de l'ion halonium avec d'autres alcènes peut être favorisé ; l'information chirale de l'halonium formé peut être perdue, comme illustrée au schéma 4B.

A) Lorsque l'étape stéréosélective est la cyclisation du nucléophile



B) Lorsque l'étape stéréosélective est la formation de l'halonium:



Le contre-ion de la source d'halogène électrophile est absent pour fin de clarté.

Schéma 4.

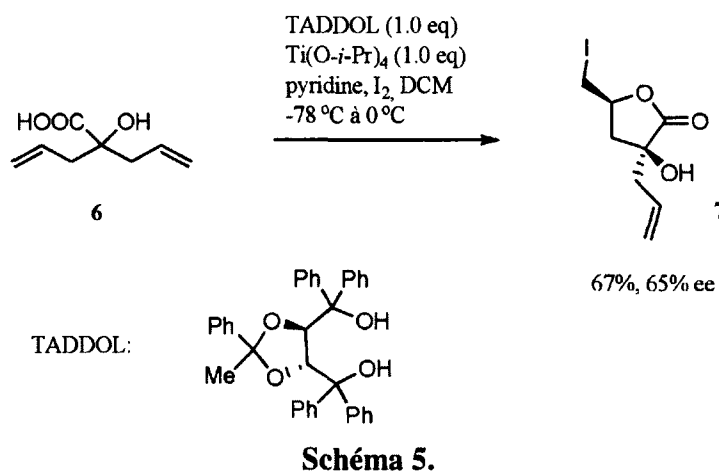
Il a été démontré que la nature de l'ion halonium peut influencer cette vitesse de l'échange de l'ion halonium.⁵ Des études ont prouvé que l'échange est très rapide lorsque cet ion est un bromonium.⁶ Également, un ion chloronium peut racémiser, mais plus lentement que l'ion bromonium correspondant. Cette différence peut être expliquée par l'électronégativité de l'atome d'halogène. Étant donné que le chlore est plus électronégatif, la charge positive est plus développée sur les carbones de l'alcène que sur l'atome d'halogène dans l'ion halonium, donc l'attaque d'un autre alcène sur ce dernier est moins favorisée.

Il est important de tenir compte de cet échange rapide lors du développement de nouvelles méthodes de cyclisation intramoléculaire sur un alcène impliquant une source d'halogène électrophile.

I.1.2. Réactions énantiosélectives (agent chiral stœchiométrique)

Voici les précédents dans la littérature traitant d'halolactonisations énantiosélectives avec un agent chiral utilisé en quantité stœchiométrique.

La première méthode énantiosélective rapportant la synthèse d'une iodolactone utilise une quantité stœchiométrique d'un acide de Lewis.⁷ Un complexe avec le titane, le TADDOL et l'acide carboxylique sous forme anionique est généré, ce qui permet de générer un nucléophile chiral menant à la formation de la lactone **7**. Un excès énantiomérique de 65% a été obtenu. Toutefois, il ne s'agit pas d'une méthode pouvant être appliquée à d'autres acides alcéniques.



Par la suite, différents groupes de recherche ont tenté de développer une méthode générale, impliquant une quantité stœchiométrique d'une amine chirale avec une source d'halogène électrophile.^{8,9} Aucune de ces méthodes ne s'est avérée très efficace, et l'échange de l'halonium chiral expliquée ci-haut en est probablement la raison. Voici le meilleur système stœchiométrique connu à ce jour permettant d'avoir un excès énantiomérique maximal de 48% ee.¹⁰

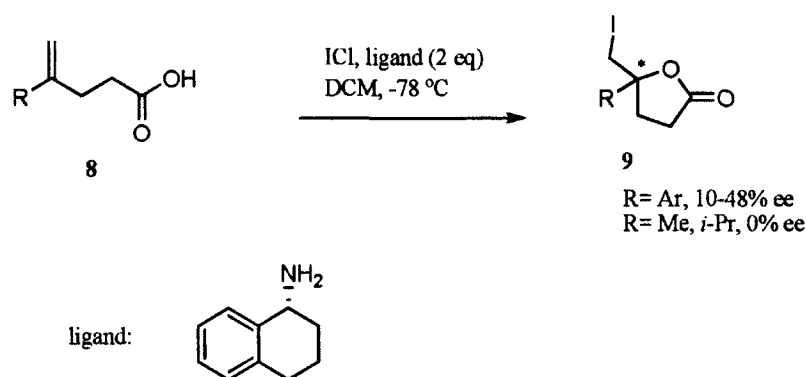
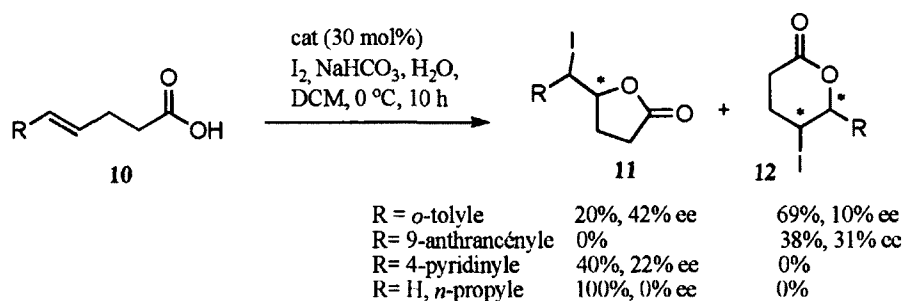


Schéma 6.

Dans cet exemple, le ligand chiral est tout d'abord mélangé avec le ICl, il y a formation d'un complexe chiral et par la suite l'acide alcénique est ajouté au milieu réactionnel. Même dans ces conditions et en utilisant un excès du ligand, il est difficile d'obtenir une induction chirale efficace.

I.1.3. Réactions énantiosélectives (agent chiral catalytique)

Voici maintenant les quelques exemples de la littérature traitant de versions catalytiques énantiosélectives d'halolactonisations. La première réaction d'halolactonisation catalytique énantiosélective a été rapportée par le groupe de Zhang en 2004.¹¹ L'iodolactonisation est faite en milieu biphasique et l'induction chirale provient de l'agent de transfert de phase qui est dérivé de la cinchonidine. Le substrat doit posséder un groupement aromatique en position 5 de l'acide alcénique pour obtenir un excès énantiomérique non nul, et ce résultat peut être justifié par des interactions π entre le substrat et le groupement *N*-aromatique de l'agent de transfert chiral. Également, un mélange de produits *exo***11** et *endo***12** sont obtenus, mais le produit *endo* est majoritaire dû à la formation de charge formelle lorsqu'il y a un aromatique sur l'alcène. Les excès énantiomériques obtenus sont faibles, mais cette réaction est le premier exemple d'halolactonisation énantiosélective catalytique.



catalyseur:
agent de transfert de phase

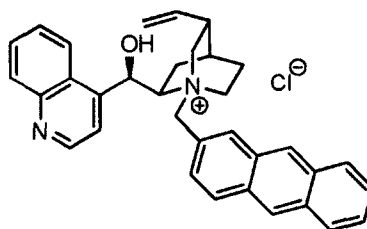


Schéma 7.

Il a fallu attendre 2010 pour que de nouvelles méthodologies, donnant des énantiosélectivités acceptables, soient publiées. Le premier exemple de chlorolactonisation catalytique est rapporté par le groupe de Borhan.¹² Les substrats rapportés sont tous des alcènes 1,1-disubstitués (8) et la réaction utilise comme catalyseur le (DHQD)₂PHAL, utilisé précédemment comme ligand dans la réaction de dihydroxylation asymétrique développée par Sharpless *et al.*¹³ Des excès énantiomériques allant jusqu'à 90% ee ont été obtenus.

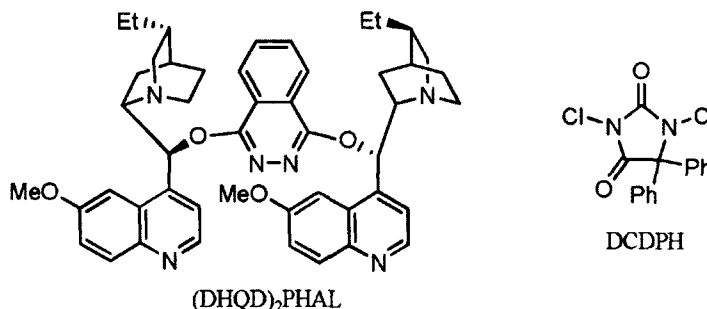
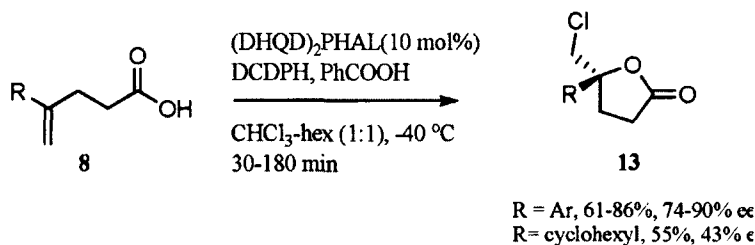


Schéma 8.

Les auteurs proposent deux possibilités : la formation d'une source d'halogène électrophile chirale, comme dans un complexe impliquant un pont hydrogène ou encore dans une paire d'ions serrés. Leurs propositions sont illustrées à la figure 2.

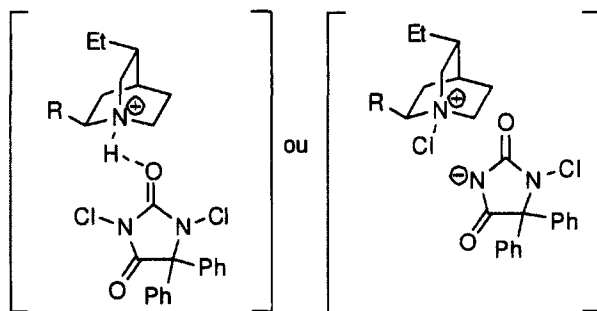


Figure 2. État de transition proposé.

Une autre approche exploite l'effet de paire d'ions serrés avec le carboxylate et une base chirale.¹⁴ Encore une fois, seulement des alcènes 1,1-disubstitués donnent de bons rendements et de bons excès énantiomériques.

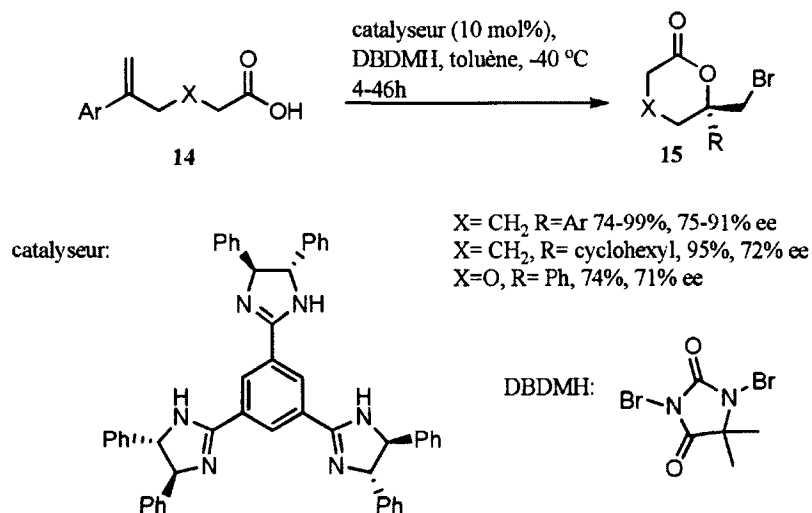


Schéma 9.

Il est proposé dans la publication que le rôle du trisimidazoline est soit d'effectuer une interaction avec l'acide carboxylique, créant ainsi une paire d'ions serrés, ou de créer un sel de *N*-bromo imidazolinium chirale. Afin de déterminer l'interaction impliquée dans cette réaction, la cyclisation a été tentée avec l'alcool alcénique 17, et le cycloéther formé 18 était pratiquement racémique.

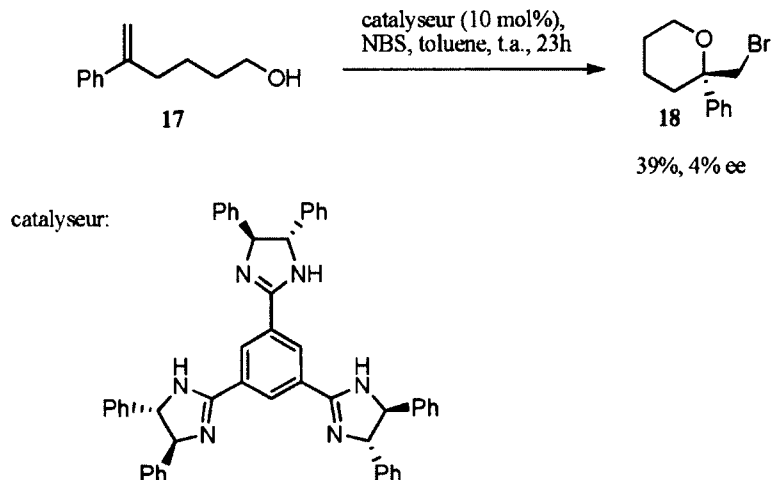


Schéma 10.

Cette information, ainsi que des études par spectroscopie RMN, démontrent que l'induction chirale doit faire intervenir l'acide carboxylique, comme illustré à la figure 3.

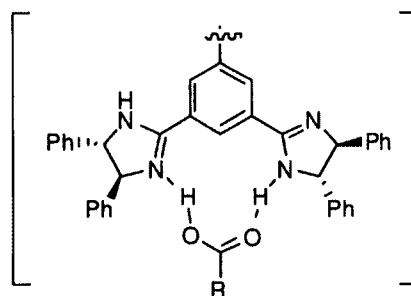


Figure 3. État de transition proposé.

Une méthode d'iodolactonisation énantiosélective a été récemment rapportée par Jacobsen *et al.*¹⁵ Le catalyseur utilisé est une amino-urée et offre de bons résultats. Différents acides alcéniques 1,1-disubstitués forment l'iodolactone dans des rendements de 71 à 96% avec des excès énantiomériques allant de 48 à 96% *ee*. Il y a une particularité avec cette méthodologie : il y a une inversion du centre chiral lorsque la cyclisation a lieu avec un acide penténoïque plutôt qu'un acide hexénoïque. Ce résultat surprenant n'est pas encore bien compris par les auteurs et est en cours d'investigation. De plus, une quantité catalytique d'iode doit être ajoutée au milieu réactionnel afin d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques.

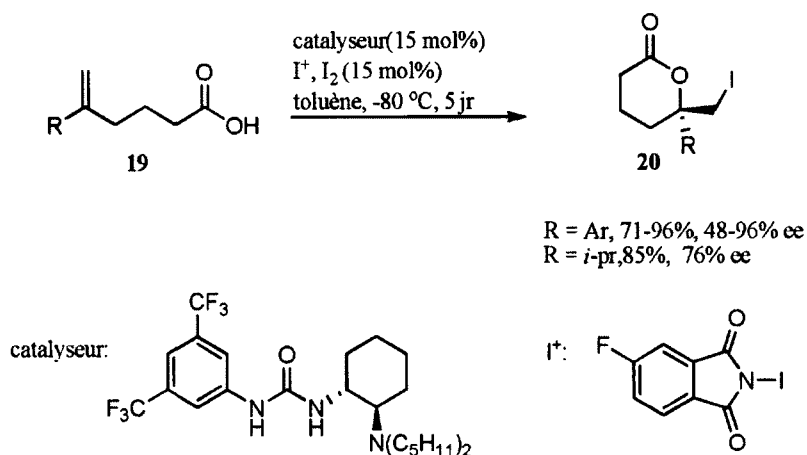


Schéma 11.

Donc, sous certaines conditions, il est possible d'obtenir une iodolactone avec de bons excès énantiomériques. Les auteurs rationalisent leur induction chirale par la formation d'une paire d'ions incluant l'iodonium dans un environnement chiral et le phthalimide comme illustré dans la figure 4.

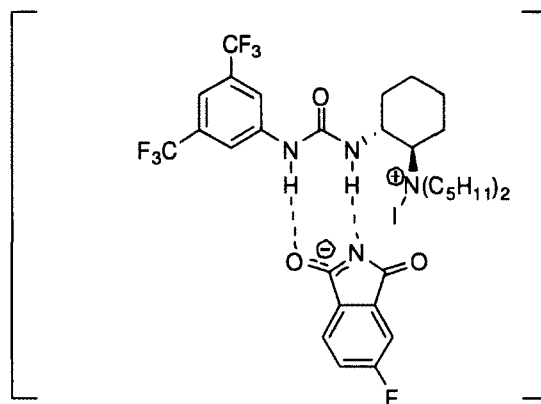


Figure 4. État de transition proposé.

Malgré que certaines de ces méthodes donnent de bons résultats, il y a certaines lacunes, principalement au niveau de l'étendue des substrats. Dans l'espoir de créer une méthode catalytique d'halolactonisation énantiosélective efficace, deux différentes approches seront abordées. La première implique l'oxydation catalytique d'un composé chiral d'iode (I) et la seconde implique un cycle catalytique impliquant un acide de Brønsted. Ces méthodes pourront permettre d'effectuer efficacement la réaction avec une grande gamme de substrats et avec différentes sources d'halogène électrophile. De plus, ces deux méthodes éviteraient le problème potentiel de perte de l'information chirale d'un ion halonium énantioenrichi.

CHAPITRE 1 : DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉACTION D'HALOLACTONISATION CATALYTIQUE ÉNANTIOSÉLECTIVE UTILISANT UN RÉACTIF D'IODE HYPERVALENT.

1.1. Introduction

La chimie de l'iode hypervalent est devenue très populaire au cours de la dernière décennie. Plusieurs composés iodés sont disponibles commercialement et peuvent être facilement oxydés en iode (III) et en iode (V).¹⁶ Les composés d'iode hypervalent sont des agents oxydants polyvalents. De plus, contrairement aux métaux de transition utilisés souvent pour les réactions d'oxydation, ces composés iodés ont un impact environnemental moindre. Afin de différencier les différentes valences d'un composé d'iode hypervalent, l'IUPAC a établi des règles de nomenclature utilisant λ^n , où n est le nombre de liaisons sur l'iode.¹⁷ Donc, un composé d'iode hypervalent d'état d'oxydation (III) est nommé λ^3 -iodane.

1.1.1. Iode hypervalent d'état d'oxydation (III), λ^3 -iodane

L'iode dans les composés λ^3 -iodane possède 10 électrons, donc il ne respecte pas la règle de l'octet¹⁸ et la molécule est de géométrie bipyramide trigonale.¹⁹ Dans une molécule ArIL_2 , les liens hypervalent L-I-L sont définis comme étant des liens à 3 centres-4 électrons, ils sont linéaires et sont formés de 2 électrons de l'orbitale 5p de l'iode et d'un électron de chaque ligand (L).

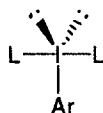


Figure 5. Structure générale d'un λ^3 -iodane.

Selon la nature des ligands, différentes réactions sont possibles avec les λ^3 -iodanes. Il peut y avoir des réactions ne modifiant pas l'état d'oxydation de l'iode, comme lors de l'échange de ligands. Il y a aussi des réactions où le degré d'oxydation est changé, donnant lieu à des oxydations, des couplages entre les ligands, ou à la formation de carbènes.¹⁹

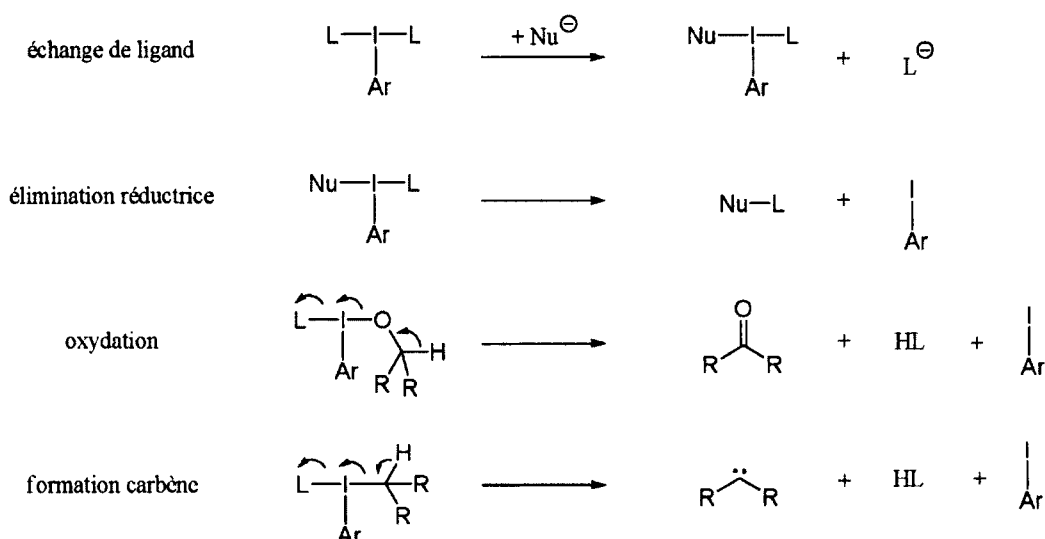


Schéma 12.

Il y a une famille de composés d'iode hypervalent qui est bien connue : les benziiodoxoles.²⁰ Ce sont des composés dérivés d'un iodoaryle avec un cycle composé d'un atome d'iode et d'oxygène. Le réactif de Dess-Martin, utilisé pour l'oxydation d'alcools, ou encore les réactifs de Togni, utilisés comme source de CF₃ électrophile, font partie de cette famille. Cette famille de composés, pouvant contenir un iode hypervalent d'état d'oxydation (III) ou (V), est très populaire, car ce sont des composés isolables dû à la formation d'un cycle conférant une certaine stabilité au composé. Dans cet ouvrage, il ne sera mentionné que de benz-λ³-iodoxoles où le ligand est un halogène, L=X.

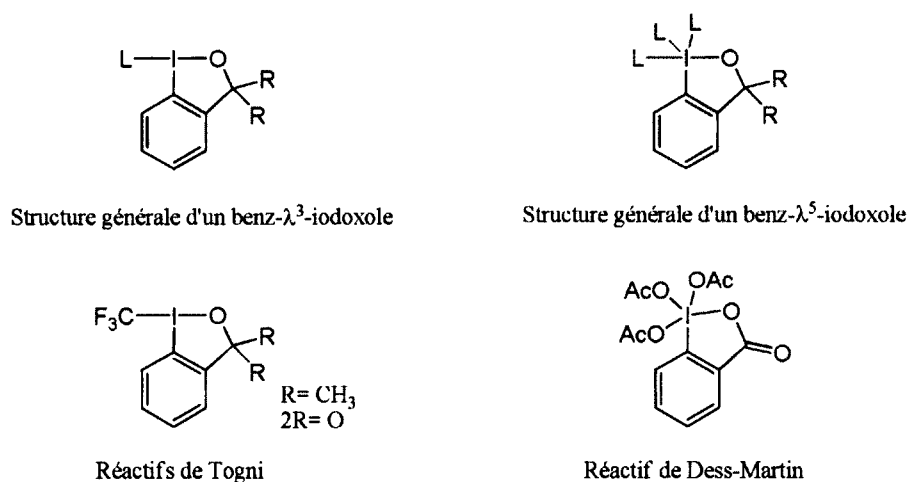


Figure 6. Benziiodoxoles.

1.1.2. λ^3 -haloiodanes : source d'halogènes électrophiles

Il a été démontré dans les travaux de Braddock, que le bromoiodane **25** permet d'effectuer la bromation électrophile de l'anisole (**21**) et la bromolactonisation de l'acide alcénique **23** dans des rendements quantitatifs.²¹

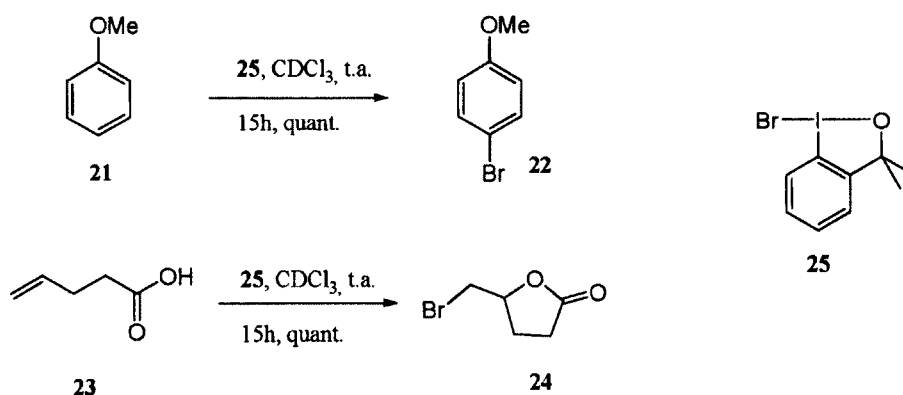


Schéma 13.

Par la suite, une version catalytique de la bromolactonisation, utilisant le *N*-bromosuccinimide comme agent oxydant, a été développée et différentes lactones ont été synthétisées (schéma 14).²² À ce jour, le mécanisme de la réaction n'est pas déterminé, mais il est évident que le bromoiodane **25** agit comme source formelle de bromonium (i.e. Br^+).

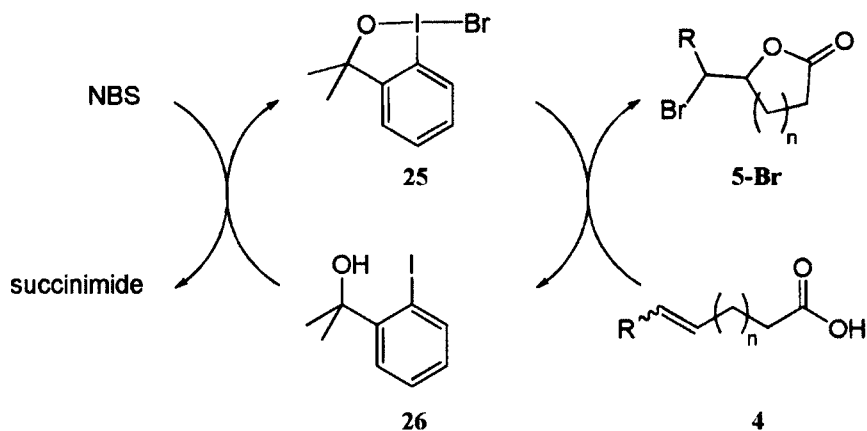


Schéma 14.

1.1.3. But du projet

Comme mentionné dans l'introduction, effectuer la réaction d'halolactonisation de manière catalytique et énantiosélective est le but à atteindre. Un cycle catalytique impliquant l'oxydation d'un iode (I) en iode (III) a déjà été développé comme illustré au schéma 14; le défi consiste donc à introduire une source de chiralité sur le catalyseur afin d'obtenir un processus d'induction chirale efficace.

Afin de créer une source d'halogène électrophile chirale, un groupement chirale R^* en ortho de l'iode a été introduit (schéma 15). De cette façon, un environnement chiral près du site réactionnel de l'espèce active est présent et la réaction pourra s'effectuer de façon énantiosélective. La réaction d'halolactonisation sera effectuée avec différentes sources d'halogène électrophile. Il est possible que l'induction chirale varie selon la nature de l'halogène choisi. L'électronégativité de l'halogène peut influencer la longueur du lien I-X et va modifier l'environnement chiral où a lieu la réaction. Également, à l'autre position en ortho de l'iode, il y a une fonctionnalité dont la base conjuguée peut former un benziodoxole, menant à une espèce potentiellement stable. Ici, les fonctionnalités choisies sont un alcool ou un acide carboxylique. Il est probable que leur différence de pK_a influencera le caractère électrophile de l'iodane, et ainsi la vitesse d'halolactonisation. Cette information pourra nous aider à comprendre le mécanisme réactionnel. Les détails du mécanisme proposé pour ces réactions sont illustrés au schéma 16.

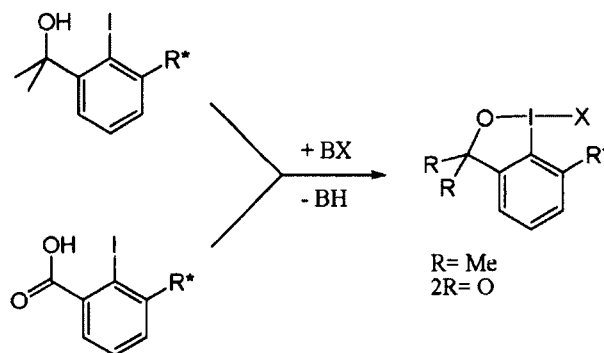


Schéma 15.

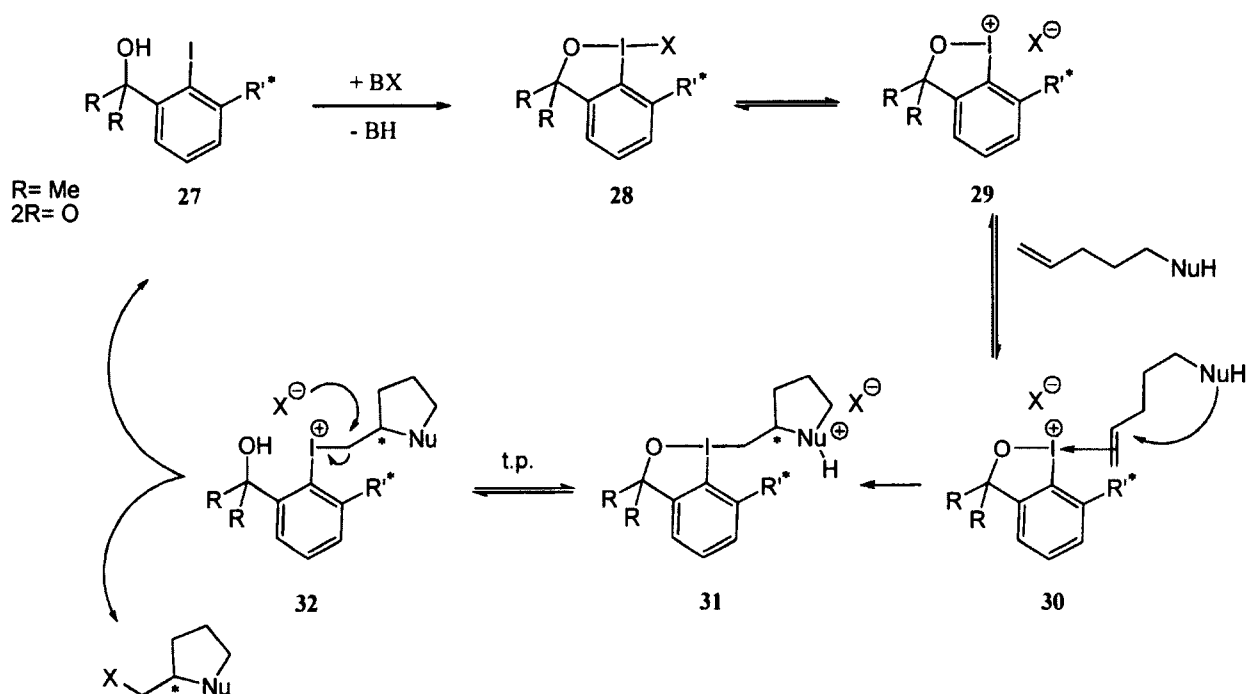


Schéma 16.

L'iode (I) est oxydé en iode (III) à l'aide d'une source d'halogène électrophile. Les formes neutres **28** et ionisées **29** de l'haloiodane formé sont en équilibre en solution. Ensuite, l'alcène se complexe à l'atome d'iode sur son site vacant, activant celui-ci pour l'attaque du nucléophile. Cette attaque nucléophile mène ainsi à l'intermédiaire de cyclisation **31**. Par l'introduction d'un groupement chiral (R^*), cette réaction se produit dans un environnement chiral, ce qui donne un cycloadduit énantioenrichi. Par la suite, il y a un transfert de proton et l'halogénure vient libérer la lactone. Finalement, l'iode (I) est régénéré par substitution nucléophile permettant ainsi la catalyse. Quoique spéculatif, ce mécanisme est basé sur les mécanismes actuels reconnus pour des réactions impliquant un iode hypervalent. Les résultats obtenus par notre étude permettront de confirmer et de mieux comprendre les intermédiaires en jeu. L'avantage de ce système est que le problème potentiel de perte de l'induction chirale est écarté. L'atome électrophile, c'est-à-dire l'iode, porte toujours la source de chiralité, donc il ne peut pas y avoir perte de l'information chirale de l'ion halonium, comme démontré précédemment (schéma 4-voie 3).

1.1.3.1. Source de chiralité : oxazolines

Une unité oxazoline a été choisie comme groupement chiral sur les catalyseurs. Cette fonctionnalité est facilement obtenue à partir d'acides aminés et a démontré son potentiel à offrir une excellente projection de chiralité lors de réactions énantiosélectives, comme par exemple dans la famille des ligands phosphinooxazoline (PHOX), utilisés en catalyse organométallique (Figure 7).²³

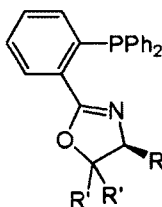


Figure 7. Ligand PHOX.

Comme point de départ, des précurseurs de réactifs iodanes ayant le squelette général décrit au schéma 17 ont été imaginés. La source de chiralité provient d'unités oxazolines dérivées de la valine. Afin de déterminer l'intermédiaire impliqué dans la réaction, deux types d'oxazolines ($R'=H$, Me) ont été synthétisées. Comme illustré au schéma 17, différentes conformations peuvent exister et les résultats obtenus (% ee) aideront à la compréhension du mécanisme. Tout d'abord, le composé d'iode (I) est oxydé en iode (III) ce qui mène à la formation de l'iodane **37a**. Comme mentionné précédemment, l'iodane neutre est en équilibre avec sa forme ionisée **38a**. À ce moment, l'oxazoline peut effectuer une rotation et mener aux intermédiaires **38b** et **38c**. Parmi ces intermédiaires chargés, seulement les composés **38a** et **38c** possèdent l'orbitale vide nécessaire à la réaction avec un alcène. À ce moment, il est très difficile de proposer un modèle d'approche de l'alcène car les possibilités sont nombreuses. Entre les deux intermédiaires possibles, le composé **38a** devrait être celui où une réaction avec un alcène est la plus favorable car l'encombrement stérique entre le groupement *i*-propyle et l'iode est moindre. De plus, la formation de l'iodane **37b** est possible, mais toutes ces espèces sont en équilibre. Également, il a été démontré que la présence de méthyles en α de l'oxygène (R') confère au groupement *i*-propyle un encombrement similaire au *t*-butyle, reproduisant ainsi l'effet stérique de l'oxazoline dérivé du *t*-leucinol, ce dernier étant moins facilement accessible dû à son prix.²⁴ Donc, les résultats obtenus avec les différentes oxazolines ($R'=H$ ou Me) permettront de déterminer l'intermédiaire impliqué dans la réaction et de proposer un modèle de l'induction chirale.

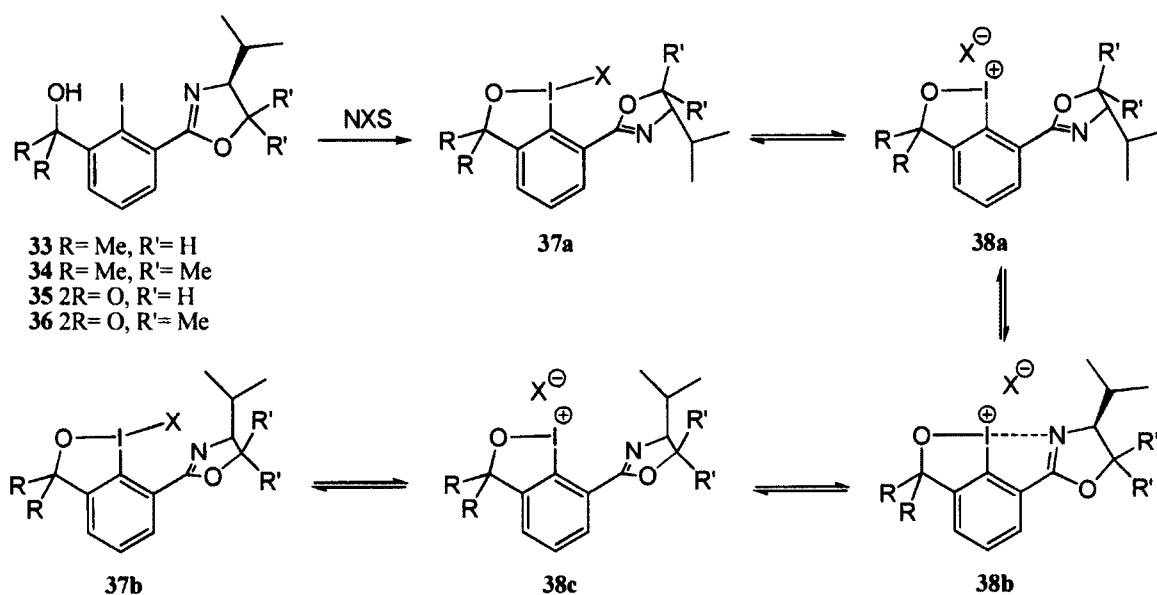


Schéma 17.

1.2. Synthèse de substrats

Différents acides alcéniques seront des substrats modèles pour le développement de la réaction d'halolactonisation. Leurs synthèses, décrites ci-dessous, sont rapportées dans la littérature et certains ne seront utilisés que dans le second projet.

Voici la synthèse de l'acide 4-phénylpent-4-énoïque.²² Elle consiste à effectuer une réaction de Wittig avec l'ylure de méthyltriphenylphosphonium sur l'ester **39**. En second lieu, une saponification est effectuée ce qui permet d'obtenir l'acide **40** à 96%.

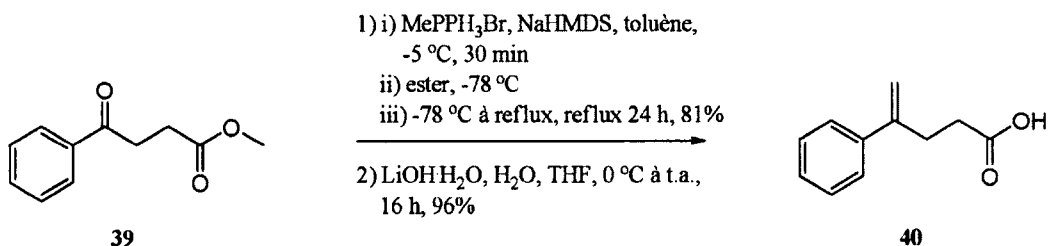


Schéma 18.

La synthèse de son analogue fluoré **42**²⁵ consiste en une réaction de Wittig directement effectuée sur l'acide carboxylique. Un rendement quantitatif a été obtenu.

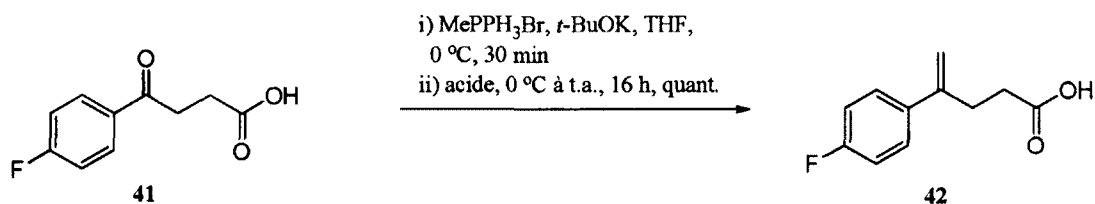


Schéma 19.

1.3. Synthèse des catalyseurs d'iode (I)

1.3.1. Rétrosynthèse

La synthèse des catalyseurs d'iode (I) a été planifiée selon la rétrosynthèse décrite au schéma 20. L'avantage de cette voie est qu'elle permet d'accéder rapidement aux différents catalyseurs à partir du même intermédiaire. Le défi majeur dans cette synthèse est de désymétriser un des intermédiaires synthétiques fabriqué à partir de la 2,6-diméthylaniline.

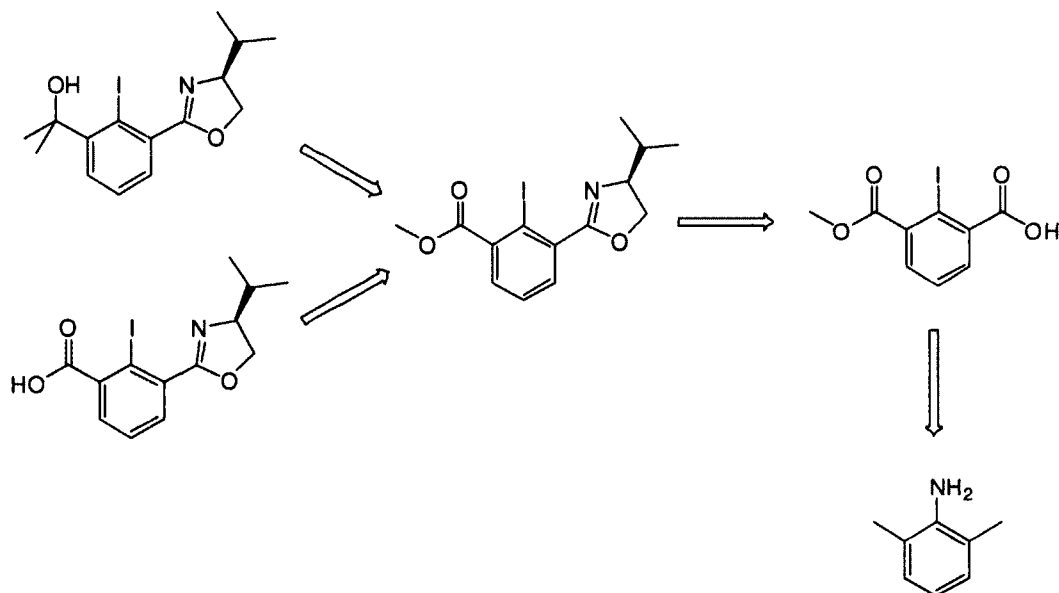


Schéma 20.

1.3.2. Synthèse

1.3.2.1. Synthèse du mono-acide 47

La synthèse débute avec une réaction de Sandmeyer sur la 2,6-diméthylaniline (**43**).²⁶ Cette étape consiste à créer un sel de diazonium qui est ensuite substitué par un halogénure. Habituellement, un sel de cuivre est utilisé afin d'effectuer la substitution de manière radicalaire. Lorsque la source de nucléophile est l'ion iodure, la présence d'un sel de cuivre n'est pas nécessaire, car cet anion peut directement effectuer un transfert d'électron au sel de diazonium afin d'initier la réaction radicalaire. Par contre, une autre méthodologie a été utilisée pour la synthèse de **44**, n'impliquant pas un mécanisme radicalaire. Un mélange de DMSO et de HX forme instantanément un halogénure de halodiméthylsulfonium qui est un bon nucléophile (schéma 21). De plus, ce même acide HX peut être utilisé lors de la formation du diazonium. Cette méthodologie est rapide et efficace avec plusieurs amines aromatiques qu'elles soient encombrées, enrichies ou appauvries par différents groupements.²⁶

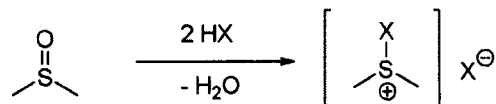


Schéma 21.

Le 2,6-diméthylidobenzène (**44**) est ainsi obtenu à partir de l'aniline **43** dans un rendement de 83% (schéma 22). Ensuite, une oxydation benzylique à l'aide de permanganate de potassium est effectuée pour obtenir le diacide **45**²⁷ à 39%. Le rendement modeste peut être expliqué par la formation d'une pâte insoluble lors du parachèvement de la réaction. Cette pâte peut emprisonner le produit voulu et plusieurs lavages ont été effectués afin de maximiser la quantité de produits obtenus.

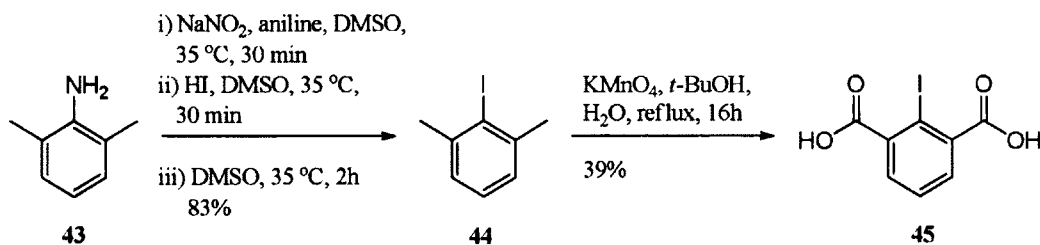


Schéma 22.

Par la suite, il a fallu désymétriser la molécule. La stratégie employée a été d'effectuer une bis-estérification de Fischer, suivi d'une mono-saponification (schéma 23). L'estérification de Fischer a été effectuée dans un tube scellé afin d'obtenir de meilleurs rendements. Ensuite, la désymétrisation a eu lieu lors de la saponification grâce à la formation d'un anion carboxylate. La formation d'une première charge crée une répulsion électrostatique défavorisant la formation du dicarboxylate. Pour la mono-saponification, différentes conditions ont été tentées.

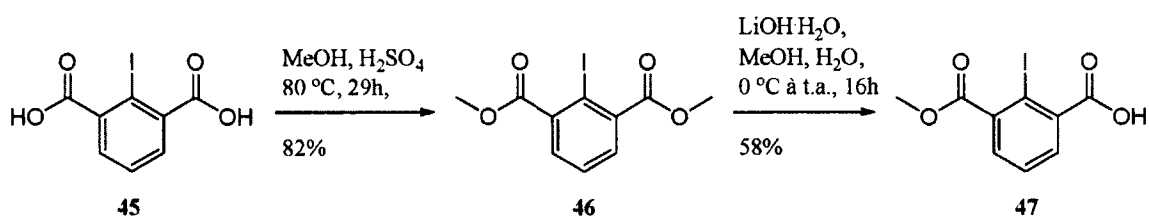


Schéma 23.

Tableau 1. Mono-saponification de l'ester 46.

Entrée	Base	nbr équ.	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Rendement (%)
1	NaOH	1.2 + 2.2	MeOH/acétone	25	72	42 ^a
2	Ba(OH) ₂	0.55	MeOH	0 → 25	16	39 ^b
3	LiOH	1.1	MeOH/H ₂ O	0 → 25	24	54 ^b
4	LiOH	1.0	MeOH/H ₂ O	0 → 25	16	58 ^c

a) Présence de produits de dégradation. b) Présence de diacide dans le brut. c) Absence de diacide dans le brut.

La première base essayée a été l'hydroxyde de sodium. Ces conditions ont permis d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 42%, mais de la décomposition a également eu lieu (entrée 1). Lors de l'utilisation d'une autre base, comme l'hydroxyde de baryum ou l'hydroxyde de lithium, il y a eu formation du diacide 45 (entrées 2 et 3). Il a donc fallu ajouter l'hydroxyde de lithium en quantité stœchiométrique afin de minimiser la formation du diacide (entrée 4). Par la suite, l'ester 46 qui n'a pas réagi a été récupéré par extraction acido-basique et a été resoumis aux conditions réactionnelles, ce qui a permis d'augmenter le rendement à 77%.

1.3.2.2. Synthèse des amino alcools

La synthèse des amino alcools nécessaires à la fabrication des oxazolines a ensuite été effectuée à partir des acides aminés correspondants. Pour le premier amino alcool **49**, la *L*-valine (**48**) a été réduite dans des conditions développées par Meyers et al., permettant la génération *in situ* de diborane (schéma 24).²⁸ L' amino alcool **51**, portant un groupement *gem*-diméthyle en α de l'alcool, a été obtenu à partir d'une séquence d'estérification,²⁹ protection, addition de bromure de méthylmagnésium et déprotection.³⁰ Il a été obtenu dans un rendement global de 43%.

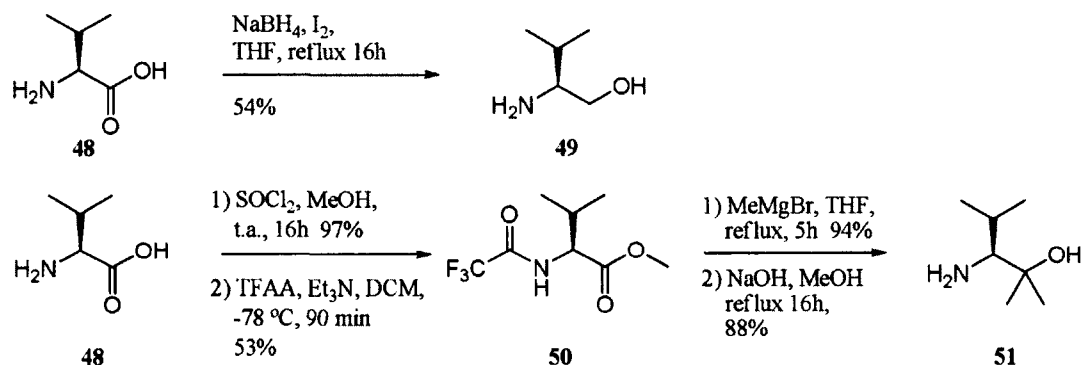


Schéma 24.

1.3.2.3. Couplage et cyclisation

La prochaine étape consiste à coupler le mono-acide **47** et les différents amino alcools. Une méthode alternative aux conditions de couplage classique a été employée. Au lieu d'utiliser un agent de couplage comme le DCC qui donne des sous-produits difficiles à enlever, un anhydride mixte avec l'anhydride trifluoroacétique a été formé. Les amides obtenus **52** et **53** n'ont pas été purifiés et ont été soumis aux conditions de cyclisation afin de former les oxazolines (schéma 25). Pour l'obtention de l'oxazoline **54**, l'alcool a été transformé en chlorure avec le chlorure de thionyle et par la suite la cyclisation s'est effectuée en milieu basique. Pour la synthèse de l'oxazoline **55**, l'amide **53** a été soumis à des conditions de cyclisation acides utilisant l'acide méthanesulfonique. L'alcool libre étant tertiaire, l'acide mène à la formation d'un carbocation tertiaire effectuant la cyclisation. Les oxazolines **54** et **55** ont été obtenues sur deux étapes avec des rendements de 55% et 72%, respectivement.

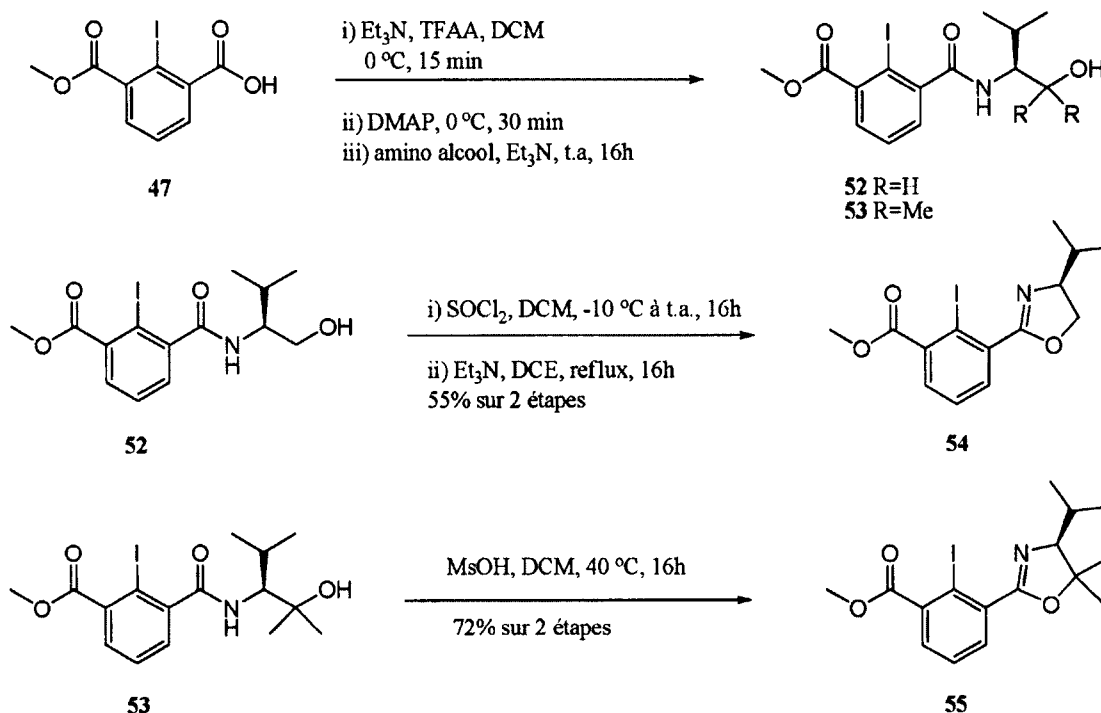


Schéma 25.

1.3.2.4. Fonctionnalisation des esters

Maintenant que les oxazolines avaient été synthétisées, il ne restait qu'à transformer la fonction ester en alcool ou acide carboxylique. Les iodoaryles **33** et **34** ont été obtenus par addition de bromure de méthylmagnésium sur les esters **54** et **55**, respectivement (schéma 26). Malheureusement, le réactif de Grignard a mené à un échange halogène-métal et lors du parachèvement acide aqueux, la perte de l'atome d'iode sur l'aromatique a été observée. Pour contourner ce problème, une solution d'iode a été ajoutée avant le parachèvement et les catalyseurs désirés ont été finalement obtenus à 59% (R=H) et 82% (R=Me).

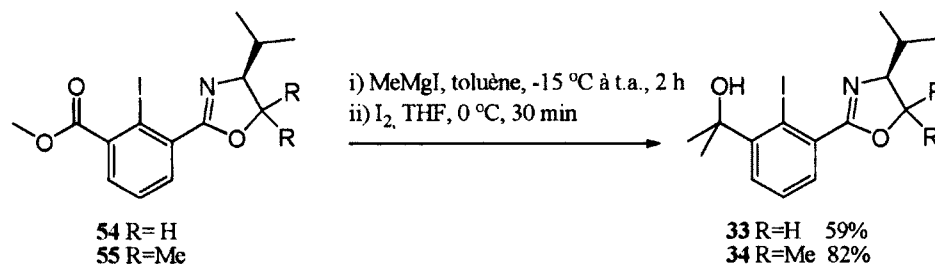


Schéma 26.

Pour la formation de l'acide carboxylique, des conditions classiques de saponification utilisant une base ont été tentées, mais des produits de décomposition et de faibles rendements ont été obtenus. Un autre agent de saponification a été testé, le triméthylsilanoate de potassium. Sous ces conditions, les acides correspondants ont été isolés à 84% (R=H) et 85% (R=Me) de rendement (schéma 27).

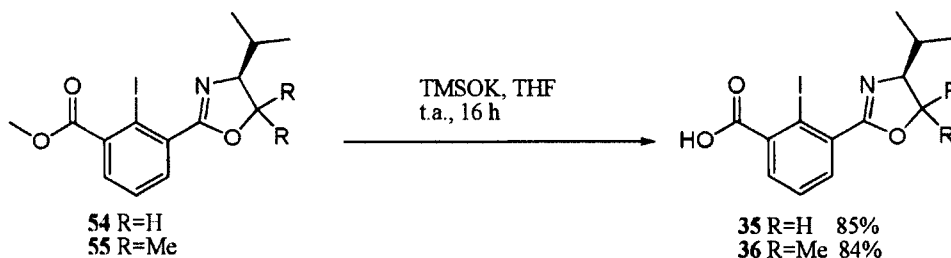


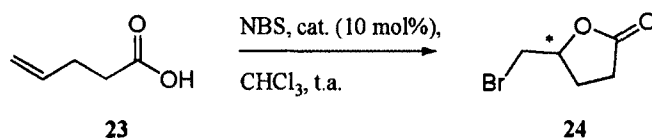
Schéma 27.

1.4. Tests catalytiques et résultats d'halolactonisation

1.4.1. Bromolactonisation

Ayant les catalyseurs en main, il était désormais possible de tester leur activité catalytique ainsi que leur induction chirale. Étant donné que le cycle catalytique préalablement développé par Braddock avait été effectué avec le *N*-bromosuccinimide dans le chloroforme, la réaction a été testée dans les mêmes conditions.²² Voici les résultats de bromolactonisation à température ambiante.

Tableau 2. Résultats de bromolactonisation de **23** à température ambiante.

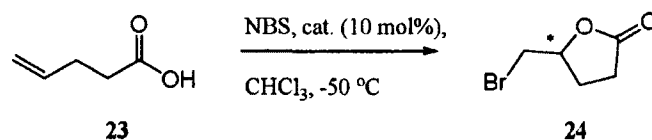


Entrée	Catalyseur	Temps de réaction (min) ^a	Excès énantiomérique (% <i>ee</i>)
1	-	390 ^b	-
2	33	15	<1.0
3	34	15	<1.0
4	35	15	<1.0
5	36	15	<1.0

a) Pour une conversion complète suivie par CCM. b) 4% de conversion par RMN ¹H.

En absence de catalyseur, pratiquement aucune conversion n'a été observée après plus de 6 heures. En contraste, la réaction en présence des différents catalyseurs fut très rapide, menant à des conversions complètes en 15 minutes. Les rendements n'ont pas été évalués. Malheureusement, aucune énantiosélectivité n'a été obtenue.

Tableau 3. Résultats de bromolactonisation de **23** à -50 °C.

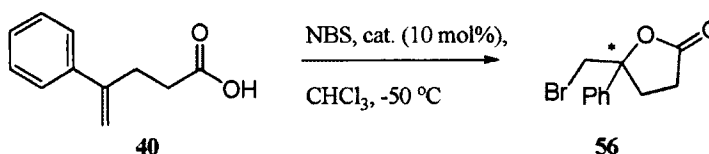


Entrée	Catalyseur	Temps de réaction (h) ^a	Excès énantiomérique (% <i>ee</i>)
1	33	22	<1.0
2	34	22	<1.0
3	35	6	<1.0
4	36	6	<1.0

a) Pour une réaction complète suivie par CCM.

La température a été abaissée dans le but d'augmenter l'excès énantiomérique (tableau 3). Sans surprise, la réaction est plus lente, mais malheureusement, il n'y a pas eu d'amélioration du côté des énantiosélectivités. Il est possible que le substrat **23**, qui possède un alcène monosubstitué, ne soit pas assez encombré pour ressentir l'environnement chiral de l'oxazoline. Étant donné que les réactions d'halolactonisation énantiosélective préalablement développées sont efficaces avec un alcène 1,1-disubstitué, les catalyseurs ont été testés avec ce type de substrat.^{11,14,15}

Tableau 4. Résultats de bromolactonisation de **40** à -50 °C.



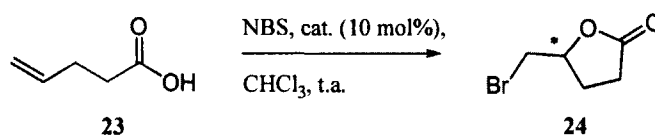
Entrée	Catalyseur	Temps de réaction (h) ^a	Excès énantiomérique (% <i>ee</i>)
1	33	19	2.5
2	34	19	2.0
3	35	19	2.7
4	36	19	4.4

a) Pour une conversion complète suivie par CCM.

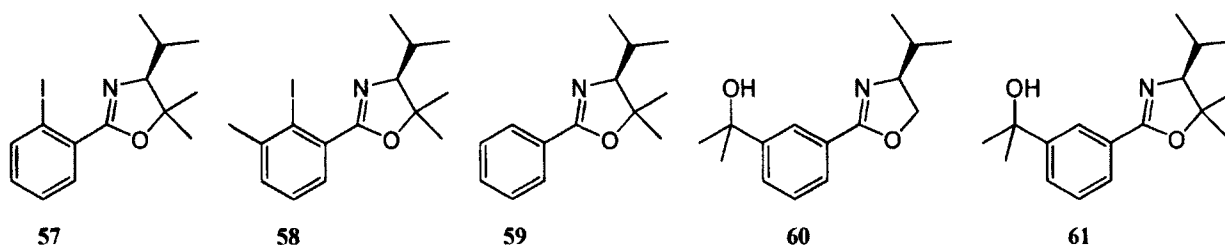
Les valeurs des excès énantiomériques obtenus sont toutes très faibles, inférieures à 5% *ee*. Malgré le fait que la réaction ait été effectuée à basse température avec un alcène 1,1-disubstitué, les résultats escomptés n'ont pas été obtenus.

À ce point, il était évident que les catalyseurs augmentaient la vitesse de la réaction, mais les faibles excès énantiomériques ne concordaient pas avec le modèle établi. D'autres catalyseurs ont été testés afin de comprendre ce qui pouvait causer cette faible induction chirale ainsi que le mode d'accélération catalytique (tableau 5). Ces catalyseurs, possédant tous une unité oxazoline, ont été synthétisés de façon similaire aux autres catalyseurs. Les catalyseurs **57**, **58**³¹ et **59** proviennent de la cyclisation de l'amide correspondante et les catalyseurs **60** et **61** sont des sous-produits provenant de la synthèse des catalyseurs **33** et **34**.

Tableau 5. Résultats de bromolactonisation.



catalyseurs:



Entrée	Catalyseur	Temps de réaction (min) ^a	Excès énantiomérique (% <i>ee</i>)
1	57 ³¹	20	<1.0
2	58 ³¹	20	<1.0
3	59	20	<1.0
4	60	20	<1.0
5	61	20	<1.0

a) Pour une réaction complète suivie par CCM.

Toutes les réactions ont le même temps de complétion, peu importe le catalyseur utilisé. Malheureusement, seulement la lactone racémique a été obtenue. Les temps de réaction obtenus indiquent que l'iode n'est pas nécessaire pour que la réaction soit rapide (entrée 3). Donc, l'iodane spéculé précédemment ne serait pas formé dans le milieu réactionnel. Le mode d'activation de ces catalyseurs est donc simplement dû à la présence de l'oxazoline. Afin de déterminer quelle est l'espèce réactive, un suivi de la réaction par RMN ¹H a été effectué.

1.4.1.1. Analyse spectroscopique et résultats

Le catalyseur **36** a été mis en présence de NBS et le déroulement de la réaction a été suivi par spectroscopie RMN ^1H . Très rapidement, il y a eu apparition d'une nouvelle espèce dont les signaux étaient déblindés, plus particulièrement les signaux correspondant au proton en α de l'azote de l'oxazoline. De plus, les résultats obtenus démontrent que la présence de l'oxazoline accélère nettement la réaction, contrairement aux résultats rapportés dans la littérature où l'iodane **26** effectue la réaction d'halolactonisation en 15 heures.²² Cette brève étude ne permet pas de confirmer hors de tout doute quel est l'intermédiaire en jeu, mais elle permet d'affirmer que l'espèce réactive n'est pas l'iodane **28**. Toutes ces informations mènent plutôt à la proposition d'une espèce *N*-bromooxazolinium comme intermédiaire de réaction (figure 8).

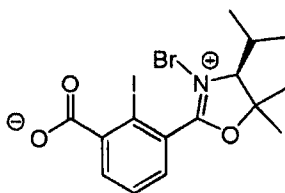
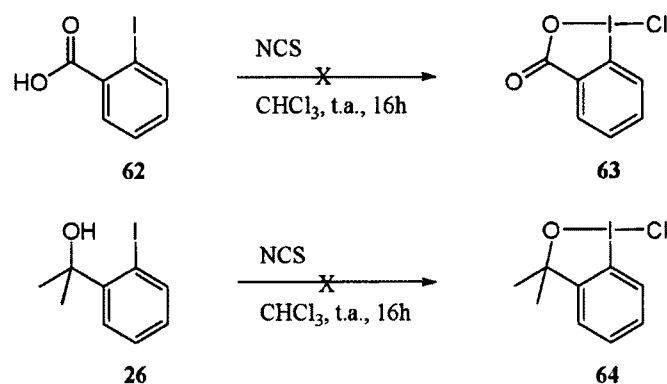


Figure 8. Intermédiaire *N*-Bromooxazolinium spéculé.

Lorsque le catalyseur est mis en présence de NBS sur une plus longue période, il y a dégradation du catalyseur. À la lumière de ces résultats, une version stœchiométrique n'est pas envisageable, c'est-à-dire que l'iodane **28** ne peut pas être préalablement formé et être ajouté au milieu réactionnel.

1.4.2. Chlorolactonisation

Avant de tenter la réaction de catalyse énantiosélective, la formation des chloriodanes achiraux a été testée. Les composés **62** et **26** ont donc été soumis aux conditions d'oxydation avec le NCS afin de former les chloriodanes **63** et **64**, respectivement. Malheureusement, aucune conversion n'a été observée. Dans ce cas, les tests catalytiques énantiosélectifs n'ont pas été tentés.

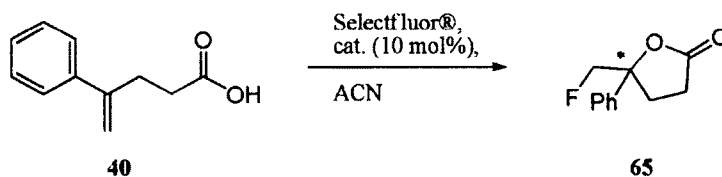


1.4.3. Fluorolactonisation

Des tests de fluorolactonisation ont été effectués, car l'iode **26** est oxydable avec le Selectfluor® (section 2.2.1.1). Un des intérêts majeurs à développer une méthode de fluorolactonisation énantiosélective est que les molécules fluorées sont très importantes pour l'industrie pharmaceutique.³²

La réaction a été effectuée dans l'acétonitrile, car l'agent de fluorination électrophile est insoluble dans le chloroforme. De plus, la réaction est plus lente que la bromolactonisation, même si celle-ci se déroule dans un solvant plus polaire.

Tableau 6. Résultats de fluorolactonisation.



Entrée	Catalyseur	Temps de réaction (h) ^a	Excès énantiomérique (% ee)
1	-	48 h à 0 °C, 20 h à 25 °C	<1.0
2	59	48 h à 0 °C, 20 h à 25 °C	1.2
3	57	48 h à 0 °C, 20 h à 25 °C	2.4
4	35	48 h à 0 °C, 20 h à 25 °C.	1.8
5	36	48 h à 0 °C, 20 h à 25 °C	2.8

a) Pour une réaction complète suivie par CCM.

La réaction de fluorolactonisation est très lente et l'ajout de catalyseur n'augmente pas la vitesse de réaction par rapport à la réaction non catalysée. Étant donné qu'il n'y a pas eu d'accélération, il est fort probable que le catalyseur n'intervienne pas dans le mécanisme réactionnel et que son utilisation soit inutile. De plus, les excès énantiomériques obtenus sont très faibles. L'ajout de catalyseur d'iode avec des unités oxazolines n'améliore en rien la réaction de fluorolactonisation.

1.5. Conclusions et travaux futurs

1.5.1. Conclusions

En somme, la synthèse de nouveaux catalyseurs chiraux permettant d'effectuer la cyclisation d'acides carboxyliques simples a été effectuée. Différentes halolactonisations ont été testées, toutefois les résultats obtenus n'ont pas donné l'induction chirale escomptée. Pour la bromolactonisation, une amélioration des temps de réaction a été observée, mais une faible induction chirale a été obtenue. Une brève étude impliquant différents catalyseurs a permis de comprendre que l'iodane spéculé **28** ne se formait pas dans le milieu réactionnel, mais plutôt un *N*-bromooxazolinium (figure 8). Pour la chlorolactonisation, la version chirale n'a pas été envisagée car il n'y avait pas formation de chloroiodane achiral. Lors des essais de fluorolactonisation, aucune amélioration des temps de réaction n'a été observée et de faibles excès énantiomériques ont été obtenus.

Étant donné que le cycle catalytique avec l'iode (I) est un système qui a déjà fait ses preuves (schéma 14), il faut développer une molécule chirale qui formera assurément le λ^3 -haloiodane. Afin d'empêcher la formation d'une autre espèce dans le milieu réactionnel, une fonctionnalité autre qu'une oxazoline doit être la source de chiralité.

1.5.2. Travaux futurs

Afin d'empêcher la formation d'une espèce indésirable, une source de chiralité entièrement carbonée est la solution idéale. Pour aborder ce problème, une source de chiralité planaire est envisagée.

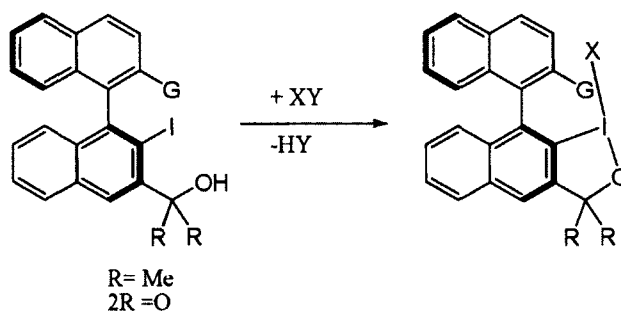


Schéma 29.

Les binaphtyles exhibent de l'atropisomérisme et les deux noyaux aromatiques sont perpendiculaires l'un avec l'autre. Lorsque l'iodane est formé, il y a formation d'un environnement chiral où aurait lieu la réaction d'halolactonisation. C'est un site assez encombré, et les alcènes 1,1-disubstitués et les alcènes *Z* auraient une face d'attaque préférentielle, c'est-à-dire avec le gros groupement loin des noyaux naphhtyles.

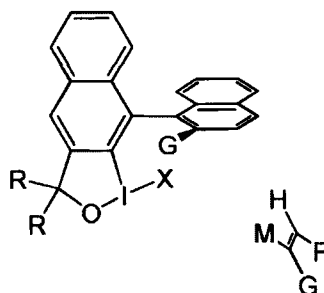


Figure 9. Encombrement stérique des catalyseurs d'iode dérivés de binaphtyles.

Un problème potentiel de ce système est que l'iodane pourrait avoir de la difficulté à se former dû à l'encombrement stérique important. Par contre, des molécules similaires ont déjà été développées pour la réaction d'oxydation de phénols et leur induction chirale est excellente.³³ Il faudrait donc tester des molécules de cette famille pour la réaction d'halolactonisation en modifiant le groupement G par différents groupements alkyles.

CHAPITRE 2 : DÉVELOPPEMENT DE CATALYSEURS ACIDE DE BRØNSTED POUR LA RÉACTION D'HALOLACTONISATION ÉNANTIOSÉLECTIVE

2.1. Introduction

Une autre méthode a été abordée dans le but d'effectuer une réaction énantiosélective catalytique d'halolactonisation. Elle consiste à activer une source d'halogène électrophile avec un acide de Brønsted chiral.

2.1.1. Acide de Brønsted

Selon la théorie de Brønsted-Lowry, la définition générale d'un acide de Brønsted est une molécule qui libère un proton. Voici quelques acides organiques qui sont des acides de Brønsted.

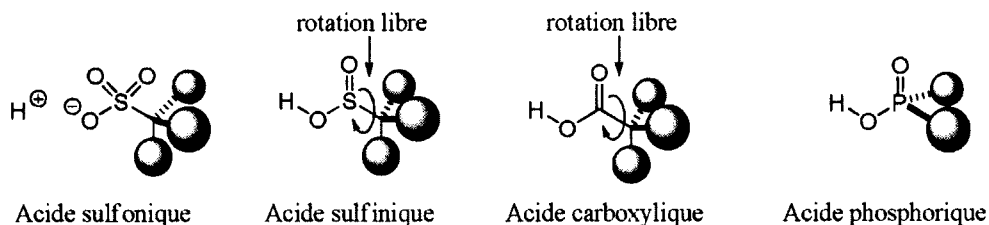


Figure 10. Différents acides de Brønsted.

Parmi ces acides organiques, l'acide phosphorique possède les propriétés idéales pour induire un environnement chiral. En voici les raisons : tout d'abord, le $\text{p}K_{\text{a}}$ de l'acide sulfonique est inférieure à 0, signifiant que son proton est complètement dissocié et est peu lié à sa base conjuguée. Lors d'une réaction chimique impliquant le proton, il n'y aurait pas d'interactions favorables entre un substrat protoné et la base conjuguée chirale.³⁴ Ensuite, l'acide sulfinique et l'acide carboxylique possèdent l'acidité adéquate, mais la chiralité est située à 4 atomes de distance du site réactionnel. De plus, la présence de liens simples permet une rotation libre et a pour effet d'augmenter la difficulté à bien contrôler l'environnement chiral du site réactionnel. En revanche, pour ce qui est de l'acide

phosphorique, la chiralité est portée directement sur l'atome de phosphore empêchant toute rotation et permettant une chiralité à proximité du site réactionnel.

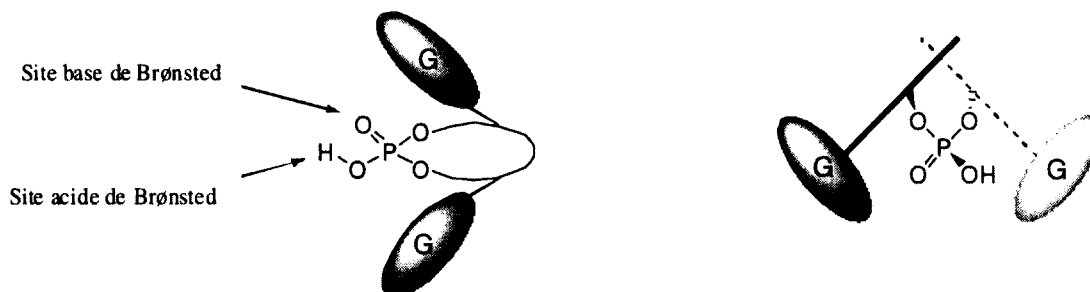


Figure 11. Acides phosphoriques.

Les acides phosphoriques ont également quelques atouts supplémentaires : ce sont des molécules bifonctionnelles, avec un site acide de Brønsted et un site base de Brønsted. De plus, le site réactionnel est C_2 -symétrique. Cela permet au proton de conserver le même environnement chiral, peu importe avec quel atome d'oxygène il est lié.³⁵ Lors d'une réaction chimique, l'acidité modérée de l'acide phosphorique permet au proton de conserver une interaction avec la base conjuguée chirale.³⁶ Il suffit donc de moduler la grosseur du groupement G (Figure 11) afin de créer un environnement chiral encombré tout en permettant une vitesse de réaction acceptable.

2.1.2. Acides phosphoriques basé sur les BINOL

Le BINOL et ses dérivés exhibent de l'atropisomérisme, c'est-à-dire que la barrière de rotation autour du lien liant les deux systèmes naphthyles est élevée et les différents stéréoisomères ne s'interconvertissent pas à la température de la pièce. Ce sont des molécules de symétrie C_2 et elles sont utilisées dans plusieurs réactions stéréosélectives et permettent l'obtention d'une excellente induction chirale.³⁷ Plus précisément, les acides phosphoriques dérivés des BINOL sont utilisés en tant qu'acide de Brønsted dans différentes réactions asymétriques impliquant des imines comme la réaction de Mannich, de Pictet-Spengler, d'aza-Henry et de Strecker.³⁸

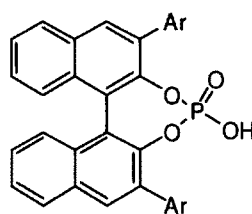


Figure 12. Acides phosphoriques dérivés d'analogues du BINOL.

2.1.3. But du projet

Le but du projet consiste à évaluer l'activation de différentes sources d'halogène électrophile avec un acide de Brønsted, en particulier dérivé des acides phosphoriques. Comme il a été démontré au chapitre précédent la réaction de bromolactonisation d'un acide énoïque avec le NBS est plutôt lente. En premier lieu, l'objectif a donc été de déterminer s'il y a augmentation de l'électrophilie de différentes sources d'halogène électrophile par l'ajout d'un acide de Brønsted. Une telle augmentation se traduirait par une accélération de la vitesse de la réaction d'halolactonisation. Différentes sources d'halogène électrophile ont été essayées comme les halosuccinimides et les haloiodanes. Par la suite, la synthèse de différents acides phosphoriques chiraux a été réalisée et finalement l'induction chirale a été déterminée.

Le mécanisme d'action proposé est illustré au schéma 30. De façon générale, le proton de l'acide phosphorique forme un pont hydrogène avec la fonctionnalité basique de l'iodane ou du succinimide. En parallèle, l'oxygène libre de l'acide phosphorique, une base de Brønsted potentielle, peut accepter un pont hydrogène du nucléophile, un acide carboxylique dans notre cas. Étant donné que les acides phosphoriques sont bifonctionnels, ces deux interactions sont favorables et peuvent accélérer la réaction. De plus, la formation de ces ponts hydrogènes permet de créer un état de transition très compact et serré. L'induction chirale provenant de l'unité BINOL est ressentie et peut donner accès à des lactones énantiorenrichies.

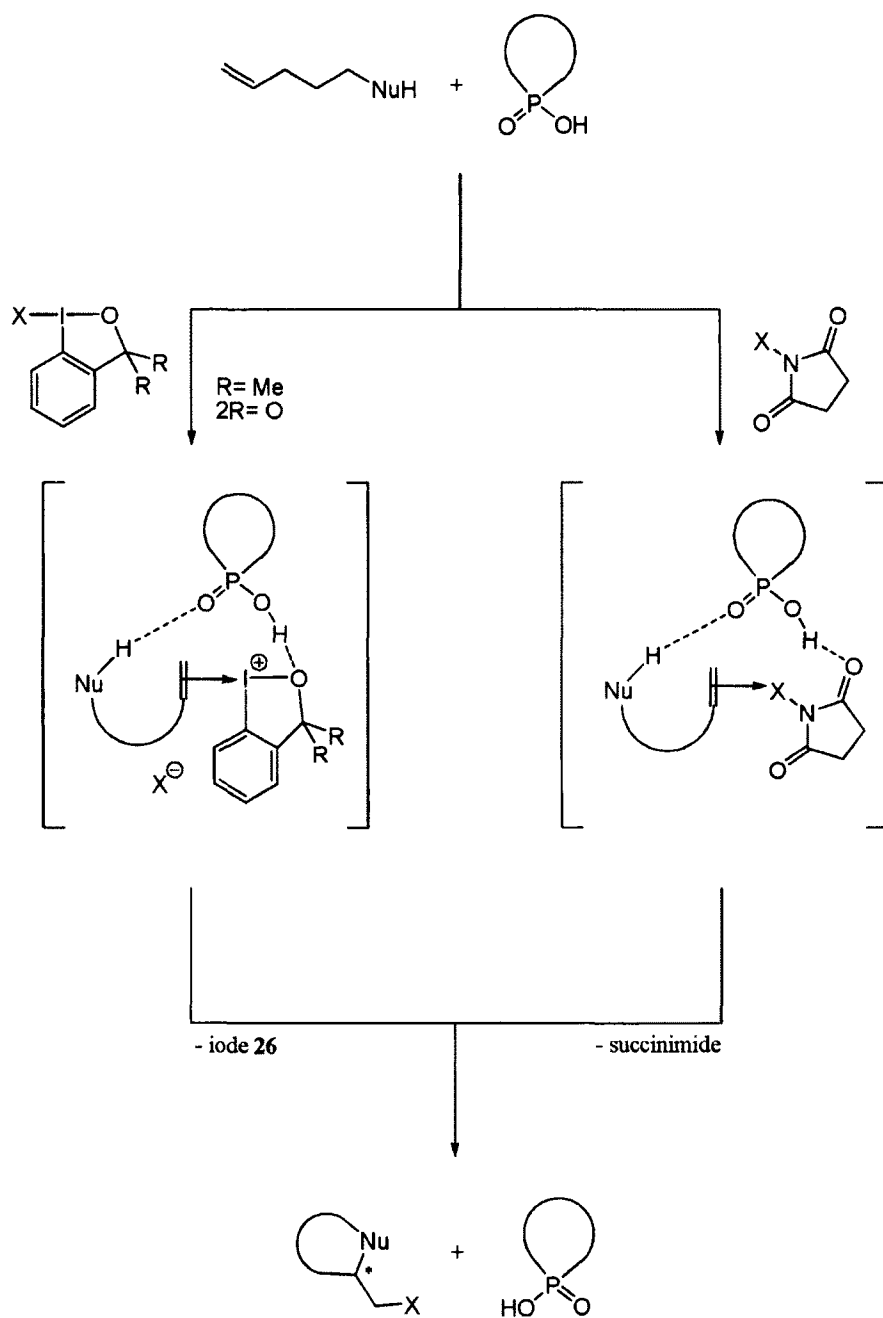


Schéma 30.

2.2. Haloiodanes

La formation de certains haloiodanes est déjà connue de la littérature. Toutefois, certains dérivés, en particulier les fluoroiodanes, sont peu connus. De nouveaux iodanes ont donc été synthétisés. De plus, afin de mieux comprendre leur réactivité, les différents haloiodanes synthétisés ont été testés lors d'une réaction de substitution aromatique électrophile.

2.2.1. Synthèse des haloiodanes

Le précurseur commun des différents haloiodanes, l'iodoaryle **26**, a été obtenu par une estérification de Fischer de l'acide 2-iodobenzoïque (**62**) suivi d'une addition d'iodure de méthylmagnésium.

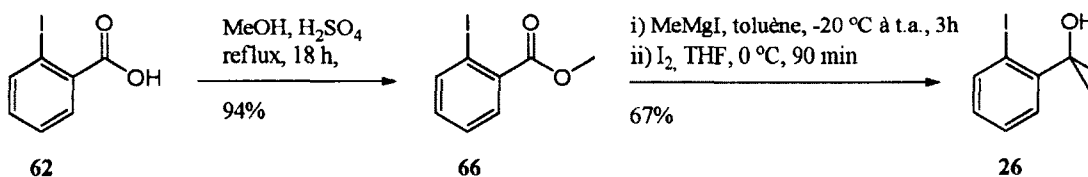


Schéma 31.

La première synthèse d'un haloiodane de la famille des benziodoxole a été rapportée en 1979 par Martin et c'est celle du chloriodane **64**.³⁹ L'alcool **26** est oxydé avec de l'hypochlorite de *t*-butyle dans le CCl_4 et après recristallisation, 88% du chloriodane **64** a été obtenu.

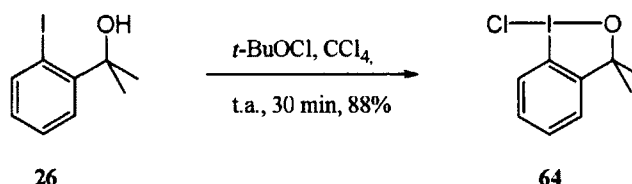


Schéma 32.

Ce chloriodane est le point de départ pour la synthèse d'autres iodanes. C'est de cette façon qu'a été synthétisé le bromiodane **25** pour la première fois. Le chloriodane est hydrolysé rapidement en hydroxyiodane **67** en milieu basique et lorsque ce dernier est traité avec du bromure d'hydrogène

anhydre en présence de pentaoxyde de phosphore, le bromoiodane **25** a été obtenu avec 70% de rendement après recristallisation.³⁹

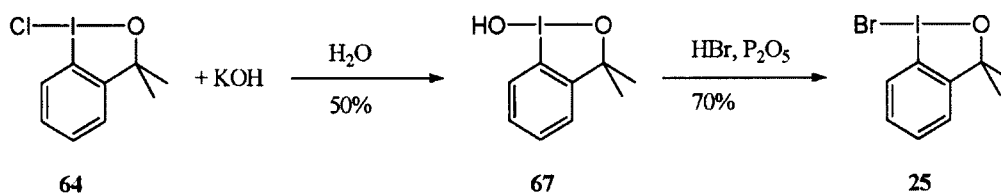


Schéma 33.

Plus récemment, une méthode directe a été développée pour la synthèse du bromoiodane **25**. Lorsque l'alcool **26** est mis en contact avec du NBS, l'iode (I) est oxydé en iode (III) et, suivant une recristallisation, le bromoiodane **25** est obtenu dans un rendement de 60% sous forme de cristaux jaunes brillants.²¹

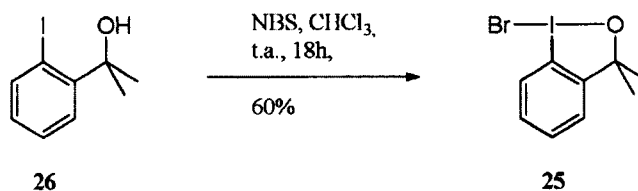


Schéma 34.

Comme mentionné plus tôt à la section 1.4.2, lorsque ces mêmes conditions ont été appliquées avec du NCS dans le but d'obtenir le chloroiodane **64**, il n'y a pas eu formation du produit désiré.

Il est à noter que les iodanes sont instables sur la silice et que les conditions de recristallisation ne doivent pas exiger une température trop élevée sinon les haloiodanes se décomposent. Ce sont cependant des composés cristallins stables à température ambiante, et des analyses de diffraction des rayons x ont été rapportées récemment pour les iodanes **25** et **64**.^{21,40}

Des tentatives de synthèse d'autres haloiodanes appartenant à la famille des benziodoxoles ont été effectuées. Afin d'obtenir le chloroiodane **63**, une oxydation de l'acide 2-iodobenzoïque avec le NCS a été tentée, mais aucune trace de produit désiré n'a été observée. Il existe d'autres méthodes dans la littérature permettant la synthèse de ce chloroiodane, mais elles n'ont pas été reproduites au laboratoire.^{39,41}

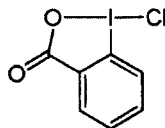


Figure 13. Chloriodane **63**.

L'oxydation de l'acide 2-iodobenzoïque (**62**) avec le NBS a été réalisée. Il y aurait formation de l'iodane **68**, mais toutes les tentatives d'isolation et de recristallisation ont échoué. Cette plus grande instabilité de **68** par rapport au chloriodane **63** peut se rationaliser par l'effet *trans* (section suivante).

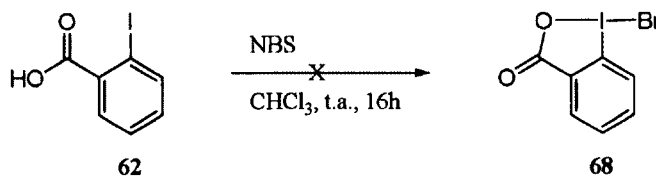
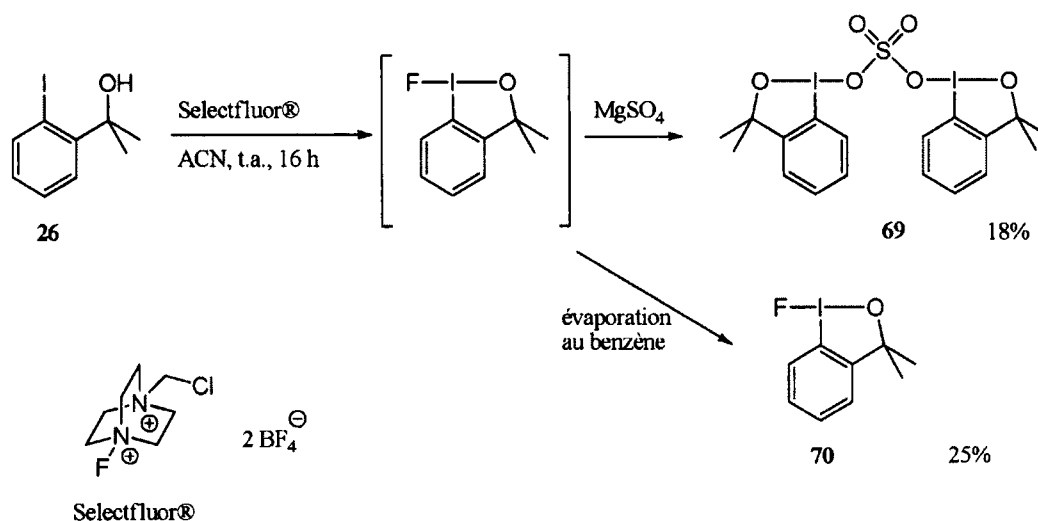


Schéma 35.

2.2.1.1 Synthèse du fluoroiodane et effet *trans*

Jusqu'à présent, le fluoroiodane **70** provenant de l'iodoaryle **26** n'avait jamais été synthétisé. L'alcool **26** a été mis en contact avec une source de fluor électrophile, le Selectfluor[®]. Après une recristallisation, 18% d'un solide blanc a été obtenu et une analyse par diffraction des rayons X a été effectuée. Étonnamment, ce ne fut pas le fluoroiodane **70** qui a été obtenu, mais plutôt le sulfate-bisiodane **69**. Cette molécule découlerait de l'échange du ligand fluorure avec le sulfate provenant de l'agent desséchant utilisé pour assécher la phase organique, le sulfate de magnésium.



La formation inattendue de ce produit démontre tout de même qu'il y a eu oxydation de l'iode (I). Étant donné que ce n'est pas le sulfate de magnésium qui aurait pu effectuer cette oxydation, le fluoriodane **70** a dû être un intermédiaire dans la réaction. Afin d'éviter la formation de l'iodane **69**, la phase organique a été séchée en effectuant des coévaporations au benzène. Par la suite, des cristaux ont été obtenus et une analyse par diffraction des rayons X a été faite.⁴²

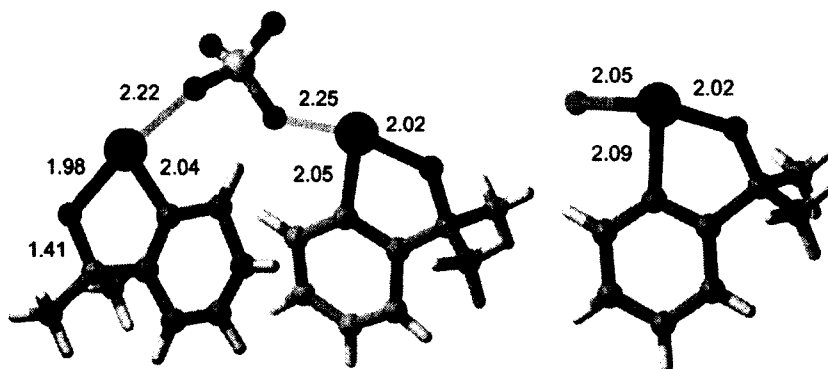
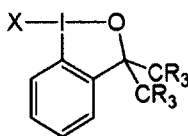


Figure 14. Structure rayons X du sulfate-bis-iodane **69** et du fluoriodane **70**.

Maintenant que plusieurs de ces iodanes sont connus par DRX, il est possible de les comparer et de discuter de l'effet *trans* dans les haloiodanes.⁴⁰ L'effet *trans* indique la labilité du ligand par rapport à un autre lorsque celui-ci est en position *trans* (i.e. 180°). Cette valeur est directement liée à la stabilité du complexe et est principalement de nature inductive. Étant donné que l'iode agit comme un métal de transition et que les dans composés λ^3 -iodanes de type ArILL' ont une configuration en forme de T, le

lien L-I-L' est linéaire, on peut parler ici de l'effet *trans*. Cet effet se mesure à la longueur du lien endocyclique I-O dans les iodanes. Comme le montre le tableau 7, plus le lien I-O est court, plus la molécule est stable. Une analyse de l'effet *trans* a déjà été faite et l'analyse structurale par diffraction des rayons X du fluoroiodane **70** vient compléter la synthèse et l'étude de la structure de la série d'haloiodanes dérivés de l'iodoaryle **26**.⁴³

Tableau 7. Longueur des liens dans les haloiodanes.



Lien (Å)	R=F X=Br	R=H X=Br	R=H X=Cl	R=H X=F	R=H X=SO ₄
I-O	2.118	2.050	2.042	2.020	2.003
I-X	2.5945	2.6927	2.5491	2.045	2.236
C-I	2.120	2.112	2.102	2.089	2.047

De façon tout à fait logique, plus l'halogène est électronégatif, plus le lien I-O est court, et plus grande est la stabilité thermodynamique de la molécule. C'est donc pour cette raison que les bromoiodanes **25** et **68** se décomposent plus facilement et qu'ils sont difficiles à isoler.

2.2.2. Réactivité des haloiodanes

Maintenant que la synthèse de différents haloiodanes a été réalisée, leur réactivité relative a été étudiée. Pour fin de comparaison, la réaction de substitution aromatique électrophile SAE de l'anisole a été choisie comme réaction modèle.

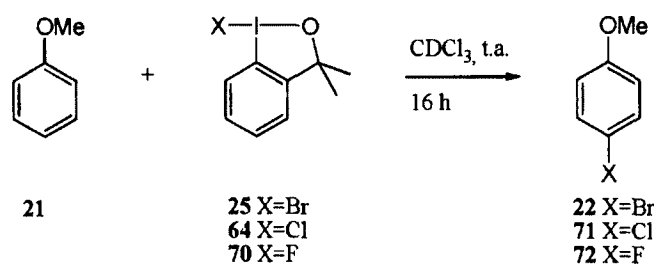
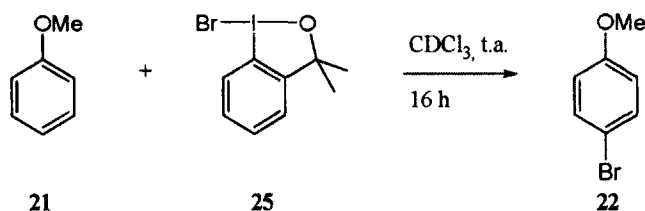


Schéma 37.

Il est mentionné dans la littérature que la réaction de substitution électrophile de l'anisole (**21**) avec le bromoiodane **25** est complète en 15 h.²¹ Les premiers essais en laboratoire ont démontré une conversion très faible, contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature. Différentes conditions réactionnelles ont été évaluées afin de déterminer la source du problème. Les résultats sont résumés au tableau 8.

Tableau 8. Conversion par RMN ¹H dans la réaction de SAE de l'anisole (**21**) avec le bromoiodane **25**.



Entrée	Conditions	Conversion par RMN (%)	
		Sans hv ^a	hv ^b
1	CDCl ₃ sec sur K ₂ CO ₃	0	>98
2	CDCl ₃ saturé en D ₂ O	0	>98
3	CDCl ₃ saturé en HCl (g)	>98	>98

a) Sans hv signifie que la réaction a été conduite à l'abri de la lumière en enveloppant le ballon de réaction avec du papier d'aluminium. b) hv signifie que la réaction a été faite sous irradiation de la lumière ambiante.

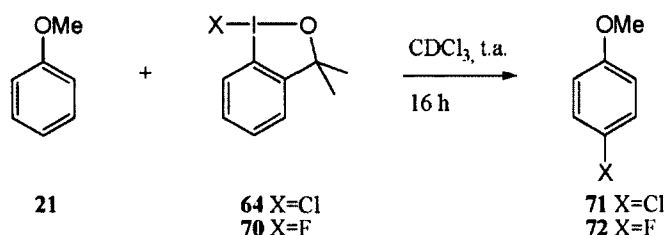
Tout d'abord, à l'entrée 1, aucune conversion en produit final n'a été observée lorsque la réaction a eu lieu à l'abri de la lumière et qu'elle a été effectuée avec du chloroforme deutéré préalablement traité avec K₂CO₃. Étrangement, la réaction est complète lorsque la réaction n'a pas été faite à l'abri de la lumière. Ce résultat suggère qu'un mécanisme radicalaire a lieu. Il est possible que les longueurs d'onde

émises par la lumière ambiante soient suffisantes pour initier une réaction radicalaire. Également, à l'entrée 2, la même tendance a été observée. Lorsque le chloroforme est saturé en eau lourde, la réaction ne procède pas lorsqu'elle est effectuée à la noirceur mais une conversion complète est obtenue lorsqu'il y a de la lumière. Le mécanisme radicalaire est donc plausible. Par la suite, à l'entrée 3, la réaction est complète lorsque le chloroforme deutéré a été préalablement saturé avec du HCl par bullage, qu'il y ait de la lumière ou non.

Tous ces résultats démontrent que la bromation de l'anisole (**21**) par le bromoiodane **25** procède lorsqu'un acide est présent et qu'une réaction radicalaire peut avoir lieu lorsque la réaction n'est pas effectuée à la noirceur. À la lumière de ces résultats, toutes les réactions impliquant un haloiodane ont par la suite été effectuées à l'abri de la lumière afin d'éviter une réaction radicalaire indésirable.⁴⁴

Les résultats des réactions de substitution aromatique de l'anisole (**21**) avec le chloro et le fluoroiodane **70** sont rapportés dans le tableau 9.

Tableau 9. Conversion par RMN ¹H de la réaction de SAE de l'anisole avec le chloroiodane **64**.



Entrée	Source halogène	Conditions	Conversion par RMN (%)	
			Sans hv ^a	hv ^b
1	64	CDCl ₃ saturé en HCl (g)	>98	>98
2	64	CDCl ₃ avec HBF ₄ ·OEt ₂	0	9
3	64	CDCl ₃ avec TFA	0	0
4	70	CDCl ₃ saturé en HCl (g)	0	0

- a) Sans hv signifie que la réaction a été conduite à l'abri de la lumière en enveloppant le ballon de réaction avec du papier d'aluminium. b) hv signifie que la réaction est soumise à l'irradiation de la lumière ambiante.

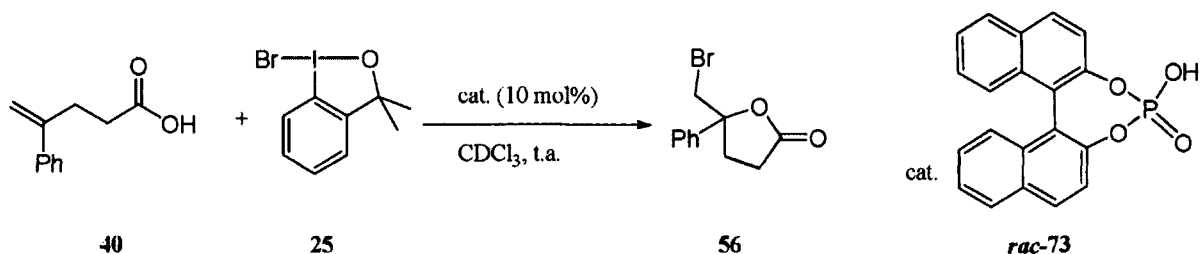
Afin de bien comprendre la réactivité des haloiodanes, des acides possédant différents pK_a ont été testés. Les résultats rapportés dans le tableau 9 illustrent que le chloroiodane **64** est une espèce moins réactive que le bromoiodane **25**. Seul le chloroforme saturé en acide chlorhydrique sec permet d'effectuer la réaction, tandis que ni l'acide tétrafluoroborique ni l'acide trifluoroacétique ne donnent de la conversion. Il est intéressant de remarquer que la présence ou non de lumière ne change en rien les conversions obtenues. Une réaction radicalaire avec le chloroiodane n'a pas lieu. Le fluoroiodane **70** ne réagit pas du tout, même lorsque le solvant de réaction est saturé en HCl sec. Comme démontré précédemment, les chloro- **64** et fluoroiodane **70** sont des molécules qui sont plus stables que le bromoiodane **25**, ce qui peut expliquer leurs plus faibles réactivités face à l'acide hydrochlorhydrique.

En conclusion, tout dépendamment de la nature de l'halogène, il est possible de faire réagir un haloiodane en utilisant certains acides. Maintenant, les acides phosphoriques seront testés dans la réaction d'halogénéation électrophile afin d'évaluer leur potentiel d'activation de différentes sources d'halogène électrophile.

2.3. Détermination de l'activité catalytique de l'acide phosphorique racémique

Tout d'abord, l'effet catalytique de l'acide phosphorique a dû être déterminé. Afin de mesurer les différentes vitesses de réaction, l'halolactonisation a été effectuée sur deux différents substrats en présence d'un catalyseur racémique.

Tableau 10. Étude de l'halolactonisation de l'acide 4-phénylpent-4-énoïque (**40**) catalysée par l'acide phosphorique *rac*-**73**.



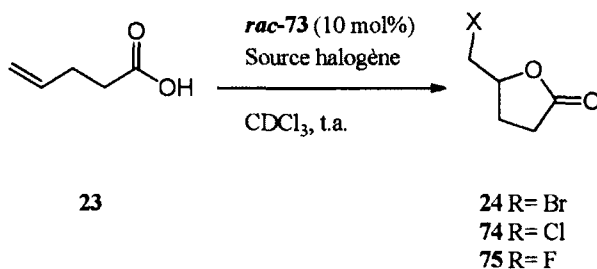
Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Conversion par RMN (%)	
			Réaction non catalysée	Réaction catalysée
1	25	1.5	29	87
2	-78	20	20	20

La première réaction a été effectuée avec le bromoiodane **25** et l'acide 4-phénylpent-4-énoïque (R=Ph) (tableau 10). Après 90 minutes, la réaction catalysée à un taux de conversion de 87% tandis que celle non catalysée a un taux de conversion de 29% (entrée 1). Ce premier résultat fut très encourageant, car l'ajout d'acide phosphorique a augmenté la vitesse de réaction. Toutefois, la formation de lactone a tout de même lieu en absence d'acide phosphorique (entrée 1). Cette réaction non-catalysée aurait pour effet d'éroder l'énantiosélectivité d'une réaction effectuée avec un catalyseur chiral non-racémique. Lorsque la température de la réaction a été abaissée à -78 °C, l'effet d'activation de l'acide phosphorique a été perdu, car le taux de conversion de la réaction non catalysée et de celle catalysée était le même, c'est-à-dire 20 % après 20 h.

Avant de poursuivre avec une version énantiosélective de la réaction, une méthode a été développée afin de pouvoir arrêter la réaction à différents temps. De cette façon, les conversions et les excès énantiomériques pouvaient être mesurés tout au court de la réaction. Pour ce faire, il a fallu trouver une façon de réduire l'haloiodane *in situ*, sans toutefois accélérer l'halolactonisation. Différents réducteurs ont été testés. L'ajout de sulfite de sodium aqueux réduisait le bromoiodane, mais accélérail également la réaction. Certains réducteurs inorganiques non aqueux ont été testés, comme le sulfite de sodium et le bisulfite de sodium, mais le bromoiodane n'était pas réduit. Des réducteurs organiques ont donc été

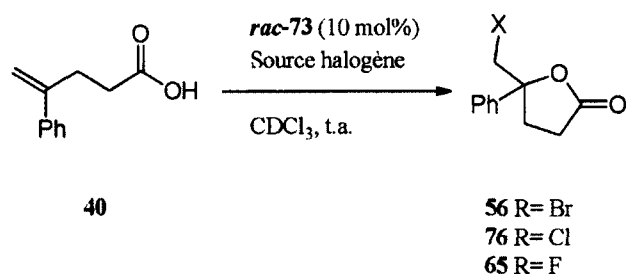
testés et le 3,4,5-triméthoxyphénol a permis la réduction de l'haloiodane sans effet d'accélération de l'halolactonisation. Donc, après une période donnée, la réaction de lactonisation pouvait être arrêtée grâce à l'ajout de ce phénol. Cela a permis de vérifier la conversion ainsi que l'excès énantiomérique à différents temps de réaction. Les tableaux 11 et 12 présentent les taux de conversion obtenus avec différentes sources d'halogène électrophile, à l'aide du catalyseur racémique **73**.

Tableau 11. Étude de l'halolactonisation de l'acide pent-4-énoïque (**23**) catalysée par l'acide phosphorique *rac*-**73**.



Entrée	Source halogène	Temps (h)	Conversion par RMN (%)	
			Réaction non catalysée	Réaction catalysée
1	NBS	2	6	100
2	NCS	2	<5	<5
3	Bromoiodane 25	2	12	100
4	Chloroiodane 64	24	<5	<5
5	Fluoroiodane 70	24	<5	<5

Tableau 12. Étude de l'halolactonisation de l'acide 4-phénylpent-4-énoïque (**40**) catalysée par l'acide phosphorique *rac*-**73**.



Entrée	Source halogène	Temps (h)	Conversion par RMN (%)	
			Réaction non catalysée	Réaction catalysée
1	NBS	2	<5	19
2	NCS	2	<5	<5
3	Bromoiodane 25	0.5	12	100
4	Chloroiodane 64	24	<5	<5
5	Fluoroiodane 70	N.D. ^a	N.D.	N.D.

a) Non-déterminé.

Dans ces deux tableaux, on peut observer les mêmes tendances pour les deux différents substrats. Aux entrées 1 et 3, on peut voir que la réaction catalytique a été accélérée grâce à l'ajout du catalyseur racémique pour les deux sources de brome électrophile. Aux entrées 2 et 4, qui montrent les résultats des réactions avec les sources de chlore électrophile, on peut voir qu'aucune conversion n'a eu lieu. L'entrée 5 montre que le fluoroiodane n'a pas été activé par l'acide phosphorique et la formation de la fluorolactone n'a pas été observée. Ces résultats concordent avec ceux obtenus pour la réaction de substitution aromatique de l'anisole. Alors, pour la version chirale de la réaction d'halolactonisation, seulement les sources de brome électrophile ont été testées.

2.4. Synthèse d'acides phosphoriques chiraux

Maintenant que l'activité catalytique de l'acide phosphorique a été démontrée, la prochaine étape fut d'effectuer la synthèse de catalyseurs chiraux.

2.4.1. Rétrosynthèse

La rétrosynthèse est montrée au schéma 38. La synthèse des différents catalyseurs fut assez simple. Différents groupements aromatiques ont été introduits à l'aide de couplage croisé et il a suffi d'augmenter la grosseur du groupement aromatique afin de créer un encombrement suffisant permettant une bonne induction chirale sans diminuer la vitesse de réaction.

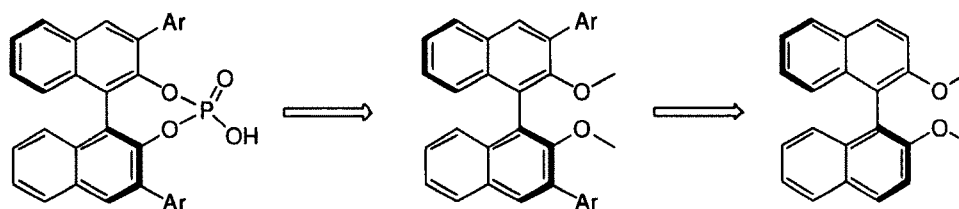


Schéma 38.

2.4.2. Synthèse

La synthèse a débuté par une bis-ortho-lithiation du (*S*)-BINOL protégé commercialement disponible.⁴⁵ Le produit **78** a été obtenu à 83% (schéma 39).

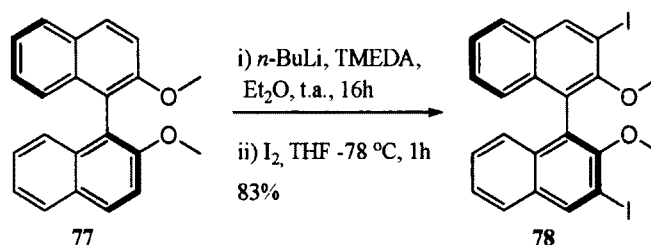


Schéma 39.

2.4.2.1 Couplage croisé

Pour la réaction de couplages croisés, différentes conditions réactionnelles ont été essayées. Pour la molécule **79** comportant des groupements phényles, un couplage de Suzuki a été effectué avec l'acide phénylboronique (Ar = Ph) et le produit désiré a été obtenu avec 80 % de rendement (schéma40).⁴⁶ Pour les autres substrats, d'autres types de couplage croisé ont été testés, étant donné l'encombrement stérique de ceux-ci. Pour le BINOL avec les groupements mésityles **80**, un couplage de Negishi a été tenté, mais le produit désiré n'a jamais été observé. Par la suite, un couplage de Kumada-Corriu a été effectué (schéma 40).⁴⁷

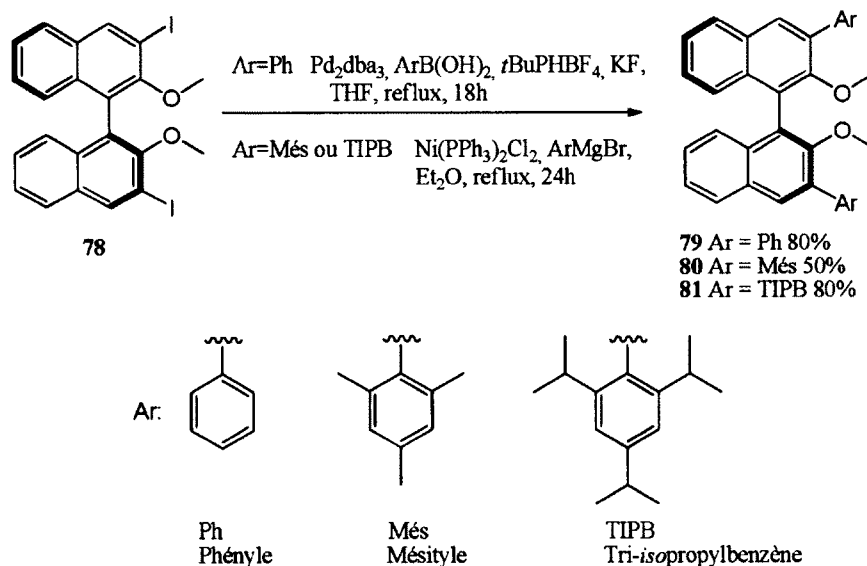


Schéma 40.

Donc, en utilisant le couplage de Kumada-Corriu, qui consiste à coupler un halogénure avec un organomagnésien à l'aide de nickel⁰, le mésityle **80** a été obtenu avec 50% et le tri-*isopropyl*benzène **81a** été obtenu avec 80% de rendement.

2.4.2.2 Déprotection et formation de l'acide phosphorique

Par la suite, le clivage du groupement méthoxy a été effectué à l'aide du tribromure de bore, libérant le bis-phénol (schéma 41).⁴⁸ Cette réaction fût très efficace et le produit obtenu a été utilisé à l'étape subséquente sans purification. Pour la formation du catalyseur, il y a eu ajout de POCl_3 ce qui a permis

l'obtention du chlorure de phosphoryle, qui a ensuite été hydrolysé en acide phosphorique.⁴⁹ Cette dernière étape a permis d'obtenir les catalyseurs chiraux dans des rendements variant de 57 à 74% (schéma 41).

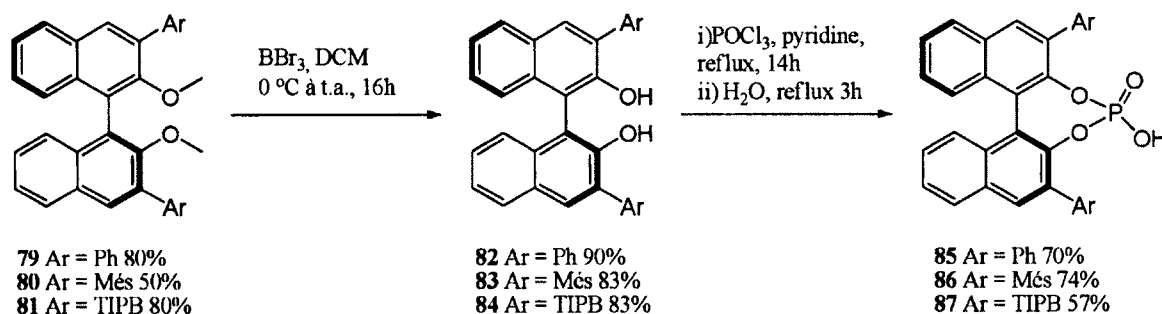


Schéma 41.

2.5. Détermination de l'induction chirale par les acides phosphoriques chiraux

2.5.1. Résultats des excès énantiomériques

Pour la réaction de bromolactonisation, différents acides penténiques (R=H (**23**), Ph (**40**), 4-F-Ph (**42**)) et différents catalyseurs (R'= H (**73**), Ph (**85**), Mes (**86**), TIPB (**87**)) ont été testés avec deux sources de brome électrophile : le NBS et le bromoiodane **25** (schéma 42). Malencontreusement, les résultats n'étaient pas reproductibles. Les rendements en produits isolés ainsi que les excès énantiomériques n'étaient jamais les mêmes, ces derniers variant de 1.0 à 14% *ee*. Cette variabilité n'avait pas été décelée dans la version achirale, car tous les tests avaient été effectués avec le même lot de catalyseur racémique.

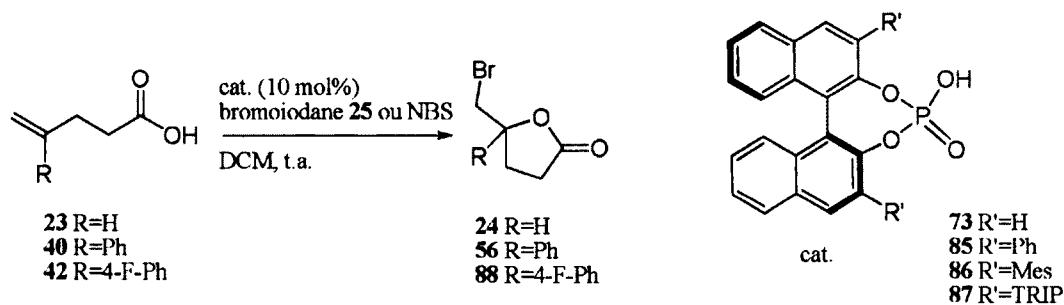


Schéma 42.

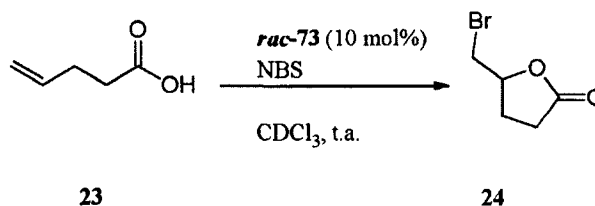
2.5.2. Problèmes de reproductibilité de l'activité catalytique

Lorsqu'un nouveau lot de catalyseur racémique a été synthétisé, des résultats différents de ceux rapportés dans les tableaux 10 et 11 ont été obtenus. C'est alors qu'un article faisant mention de cette variabilité est venu apporter un point très intéressant.⁵⁰ Il est mentionné que, lors de la purification des acides phosphoriques, il peut y avoir formation de sels de phosphate variés. Bien entendu, ces espèces n'auraient pas la même activité catalytique, étant donné l'absence de l'acide de Brønsted, crucial pour la catalyse. Pourtant, les analyses RMN des acides phosphoriques synthétisés au laboratoire correspondent bien à l'acide libre et non au sel. Tout de même, afin de s'assurer d'avoir l'acide libre, une étape de lavage avec une solution de HCl 1N suivant toute purification a été ajoutée, comme mentionné dans la littérature.

2.5.3. Résultats obtenus avec la nouvelle méthode de purification des acides de Brønsted

Afin de s'assurer de l'efficacité de cette nouvelle méthode de purification, l'acide phosphorique racémique a de nouveau été synthétisé. Ce nouveau lot de catalyseur racémique a donné une conversion de 84% après 2 h (tableau 13, entrée 1). Le premier lot avait donné une conversion complète sur la même période. Étant donné qu'il y avait d'infimes traces de solvant (DCM) dans le nouveau lot, le catalyseur a été pompé pendant une journée sur une pompe à diffusion. Ensuite, lorsque la réaction d'halolactonisation a été refaite, l'activité catalytique a été complètement perdue (entrée 2).

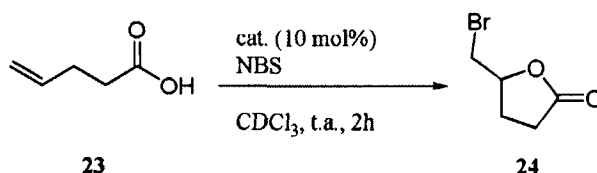
Tableau 13. Étude de la bromolactonisation avec un nouveau lot de catalyseur racémique.



Entrée	Type de pompage	Durée de pompage (h)	Conversion par RMN (%)
1	Pompe mécanique (1 Torr)	20	84
2	Pompe à diffusion (8×10^{-3} Torr)	8	<5

Ces résultats indiquent donc que c'est une impureté volatile, invisible sur les spectres RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P qui catalyse la réaction d'halolactonisation. Toutes ces données portent à suggérer que l'impureté en question est de l'acide chlorhydrique. Il a été démontré que l'acide chlorhydrique aide à la réaction de SAE de l'anisole et un lavage avec une solution de HCl est effectué à la fin de la synthèse des acides phosphoriques. Afin de confirmer cette hypothèse, la réaction a été effectuée avec différents acides de Brønsted (tableau 14).

Tableau 14. Taux de conversion par RMN ^1H dans la bromolactonisation avec d'autres acides de Brønsted.

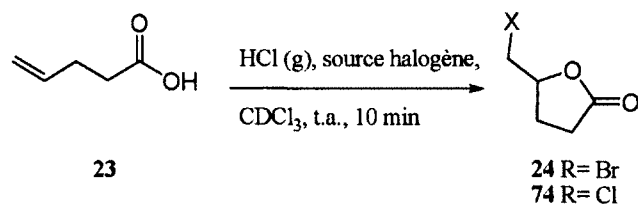


Entrée	Catalyseur	Conversion par RMN (%)
1	-	<5
2	Acide camphorsulfonique (10 mol%)	<5
3	CDCl_3 saturé en HCl (g)	>98

Encore une fois, l'effet de catalyse du HCl a été démontré avec un taux de conversion de 98% (entrée 3). De plus, un acide sulfonique, possédant un pK_a plus bas qu'un acide phosphorique⁵¹, ne catalyse même pas la réaction de bromolactonisation avec le NBS (entrée 2).

Finalement, étant donné que le solvant préalablement saturé en acide chlorhydrique a démontré un effet d'accélération fulgurant, il a été testé dans les réactions d'halolactonisation sur différentes sources d'halogène électrophile (tableau 15). En dix minutes, la conversion en bromolactone est complète avec le NBS ou le bromiodane **25** (entrées 1 et 2). Également, ce qui est encore plus intéressant, c'est que la conversion avec le NCS ou avec le chloriodane **64** est de 66 et de 55% respectivement (entrées 3 et 4). En plus du mécanisme d'activation préalablement discuté, il est également possible qu'il y ait formation d'une espèce Br-Cl ou Cl-Cl et pour le moment, il est impossible de déterminer quelle est l'espèce réactive.⁵² Il est donc possible d'activer les haloiodanes qui jusqu'à maintenant demeuraient inertes.

Tableau 15. Conversion par RMN ^1H pour l'halolactonisation catalysée avec du HCl (g).



Entrée	Source halogène	Conversion par RMN (%)
1	NBS	>98
2	Bromoiodane 25	>98
3	NCS	66
4	Chloroiodane 64	55

2.6. Conclusions et travaux futurs

2.6.1. Conclusions

En somme, différents haloiodanes ont été synthétisés et leur réactivité a été étudiée. La synthèse du fluoroiodane **70** est la première rapportée à ce jour. Beaucoup de variabilité au niveau des taux de conversion pour la formation d'halolactones catalysée par des acides phosphoriques a été observée. Après identification de différents paramètres, il a été déterminé que l'acide phosphorique n'était pas un acide assez fort pour activer différentes sources d'halogène électrophile, telles que les halosuccinimides et les haloiodanes. Lorsque des conversions étaient observées, il a été démontré que c'était dû à la présence d'une impureté volatile. Cette impureté volatile serait fort probablement l'acide chlorhydrique.

Il a également été établi que l'utilisation de HCl, qui est un acide plus fort que l'acide phosphorique, permet d'activer le bromoiodane **25** et le chloroiodane **64** et donne une conversion complète lors de la réaction d'halolactonisation et de la réaction de substitution aromatique. Malheureusement, le fluoroiodane **70** n'a pas été activé lors de la réaction de substitution aromatique.

2.6.2. Travaux futurs

Comme mentionné au début de ce chapitre, générer une source d'acide de Brønsted ayant un environnement chiral est le but à atteindre afin de développer une version chirale de la réaction d'halolactonisation. Toutes les informations acquises jusqu'à maintenant indiquent qu'il faudrait augmenter l'acidité du proton de l'acide de Brønsted. Il existe dans la littérature des analogues des acides phosphoriques dérivés du BINOL qui sont plus acides que ceux synthétisés dans ce chapitre (figure15).⁵³ Ces acides de Brønsted ont permis d'effectuer une réaction asymétrique là où les acides phosphoriques ont échoué. Ces catalyseurs seraient des candidats intéressants à évaluer pour obtenir des halolactones énantiorenrichies.

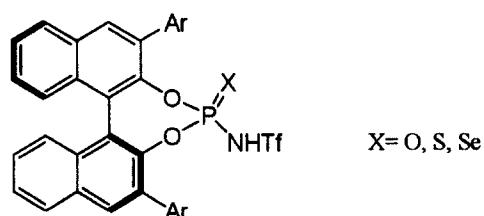


Figure 15. Super acides de Brønsted.

CHAPITRE 3 : VALORISATION DES DIAZIRINES COMME SOURCE D'AZOTE ÉLECTROPHILE

3.1. Introduction

Les composés cycliques à trois membres comprenant deux hétéroatomes ont été découverts dans les années 1960 (figure 16).⁵⁴ Les oxaziridines sont désormais bien connues et peuvent être une source d'azote ou d'oxygène électrophile, selon la nature des différents substituants aux positions 1 et 3.^{55,56} Les dioxiranes sont une source d'oxygène électrophile et sont de bons oxydants n'impliquant pas de métaux de transition.⁵⁷ Les diaziridines et les diazirines sont des sources d'azote électrophile et c'est dans ce sens qu'elles ont été employées, comme les travaux rapportés dans ce chapitre le démontreront.

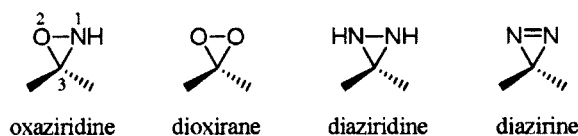


Figure 16. Hétérocycles à trois membres comportant deux hétéroatomes.

Les diazirines sont des composés étonnamment stables, contrairement à leurs isomères linéaires, les composés diazo. Ces derniers doivent être manipulés avec soin, sont très toxiques, ont tendance à exploser et ne doivent pas être mis en présence d'acide.⁵⁸ Les diazirines résistent à plusieurs conditions réactionnelles telles que les milieux fortement acides et les milieux fortement basiques.⁵⁹ Toutefois, les diazirines réagissent avec les nucléophiles organométalliques (*e.g.* RMgX) formant ainsi des diaziridines monoalkylées (schéma 43).

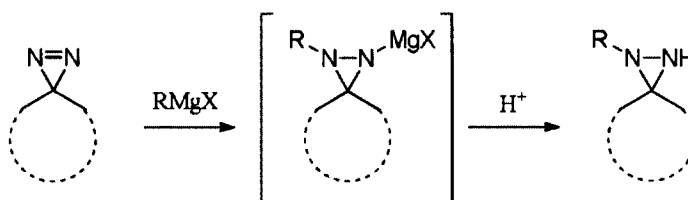


Schéma 43.

Les diazirines sont également des précurseurs de carbènes. En présence de lumière ultra-violette ou de chaleur, il y a libération d'une molécule d'azote moléculaire et formation d'un carbène. Bien que les diazirines résistent à différentes conditions réactionnelles, il peut tout de même y avoir formation de carbènes et décomposition. De ce fait, ce sont des molécules qu'il faut manipuler avec soin et qu'il faut éviter de soumettre à des températures élevées.

3.1.1. But du projet

Lors de ce projet, il a été démontré que les diazirines peuvent être isolées, manipulées et exploitées en tant que source d'azote électrophile. Tout d'abord, une nouvelle méthode d'oxydation des diaziridines a été développée. Ensuite, l'étendue des différents réactifs organométalliques qui peuvent réagir avec les diazirines a été déterminée. Afin d'obtenir une variété de composés azotés, tels que les indoles et les ylures d'azométhine imine (schéma 44), différents parachèvement sont été effectués.

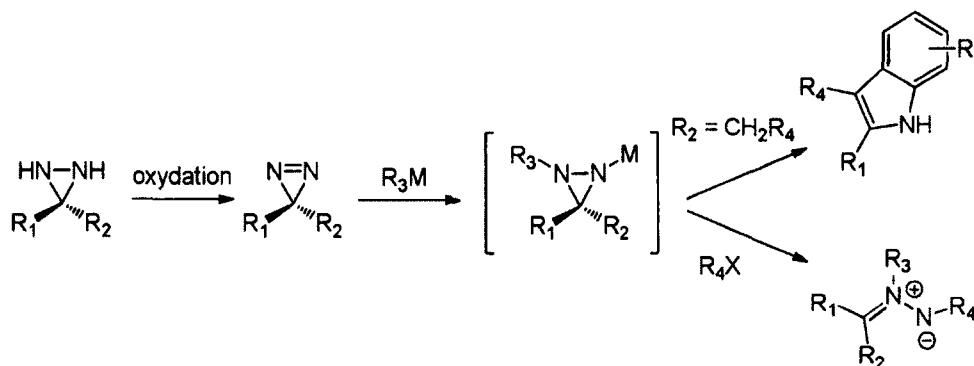


Schéma 44.

3.2. Synthèse de diazirines

3.2.1. Précédents de la littérature

Étant donné que les diazirines sont majoritairement obtenues par oxydation des diaziridines, en voici tout d'abord leurs synthèses. Les diaziridines peuvent être obtenues de différentes façons. Le produit de départ peut être une cétone, une base de Schiff ou encore une *N*-chloroimine (schéma 45).⁶⁰ Un

intermédiaire aminoré **89** est généré en présence d'ammoniac et d'un agent d'amination. Par la suite, cet intermédiaire aminoré effectue une cyclisation permettant d'obtenir la diaziridine **90**.

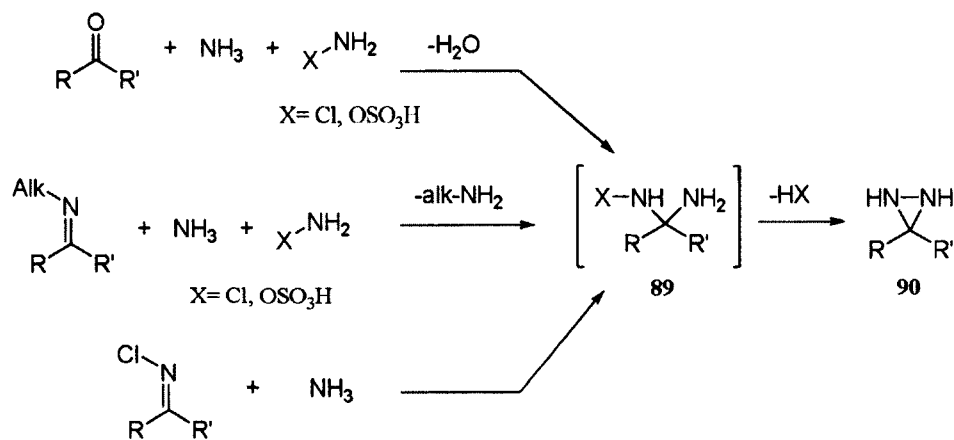


Schéma 45.

Lorsque ces mêmes conditions réactionnelles sont utilisées afin d'obtenir une diaziridine à partir d'aldéhydes, une molécule différente est obtenue. Il y a plutôt formation d'une molécule tricyclique **92**, qui nécessite 3 équivalents d'aldéhyde (schéma 46).⁵⁹ Cette molécule permet tout de même l'obtention de diazirine lorsque ce diaziridino-triazolidine est soumis dans des conditions d'oxydation en milieu acide. Toutefois, il y a libération d'une molécule d'aldéhyde et le mélange de produits peut être difficile à purifier, étant donné les risques de manipulations de la diazirine sous forme concentrée.

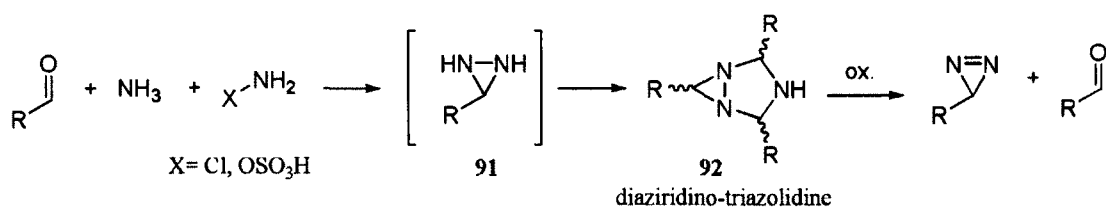


Schéma 46.

Afin de contourner ce problème, une méthode alternative impliquant un réarrangement aza-Brook a été développée et rapportée dans la littérature.⁶¹ C'est une procédure en un pot impliquant une oxydation avec de l'hypochlorite de *t*-butyle (schéma 47). Toutefois, pour la synthèse de la *t*-butyldiazirine, l'oxydation a été effectuée avec le *N*-chlorosuccinimide.

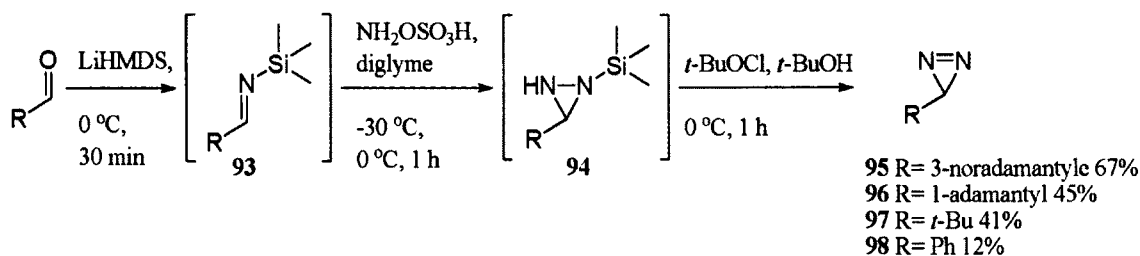


Schéma 47.

Afin d'obtenir les diazirines **95-98**, différentes méthodes d'oxydation ont été développées et rapportées dans la littérature. L'oxydation peut être effectuée à l'aide d'oxydant comme l'oxyde d'argent, l'oxyde de mercure, la chloramine, du dichromate de potassium ou encore l'iode.⁵⁹ Selon l'oxydant utilisé, les rendements obtenus sont variables, allant de très faibles à excellents. Par contre, ces oxydants comportent tous un certain désavantage. Les oxydants donnant d'excellents rendements sont très toxiques étant donné la présence de métaux de transition (schéma 48).⁶² En contrepartie, les oxydants comportant moins de risques pour la santé donnent des rendements faibles et variables, selon la nature des substituants.

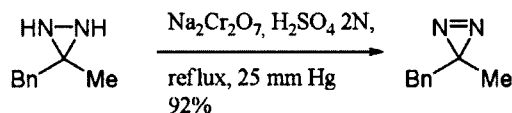


Schéma 48.

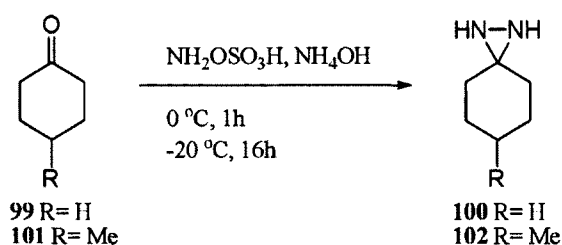
Une nouvelle méthode d'oxydation des diaziridines n'impliquant pas de métaux de transition a été développée au laboratoire.

3.2.2. Synthèses effectuées au laboratoire

Voici maintenant les résultats obtenus dans le laboratoire pour la synthèse de diaziridines. La formation de différentes diaziridines a été effectuée à partir de la cétone correspondante à l'aide de l'acide hydroxylamine *O*-sulfonique dans l'hydroxyde d'ammonium (tableau 16).⁶³ C'est de cette façon qu'a été obtenue la cyclohexyldiaziridine dans un rendement de 54% (entrée 1). Pour la synthèse du *p*-méthylcyclohexyldiaziridine, un peu de méthanol a été ajouté dans le milieu réactionnel afin de solubiliser les produits de départ, ce qui a permis d'isoler la diaziridine avec un rendement de 46%

(entrée 2). Lorsque cette méthode a été appliquée à la synthèse de la cyclopentyldiaziridine, pour une raison inconnue jusqu'à maintenant, le produit isolé n'était pas celui désiré.⁶⁴

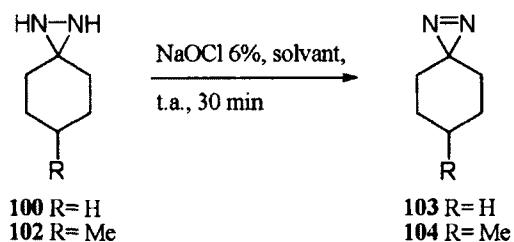
Tableau 16. Synthèse de diaziridines.



Entrée	R	Rendement (%)
1	H	54
2	Me	46

Notre nouvelle méthode consiste à effectuer une réaction biphasique entre la diaziridine en solution dans un solvant organique et une solution aqueuse commerciale d'hypochlorite de sodium. La réaction est très rapide et la diazirine a été obtenue avec de bons rendements (tableau 17). La diazirine est isolée et gardée dans le solvant organique, ce qui minimise grandement les risques de dégradation. De plus, la solution de diazirine peut être utilisée sans effectuer de purification. Ensuite, cette solution est séchée et dégazée rigoureusement afin d'effectuer l'addition subséquente de réactifs organométalliques. Comme les diazirines tolèrent les bases fortes, cette étape a été effectuée en portant la solution à reflux sous argon pendant 16 heures avec de l'hydrure de calcium. Lors de cette étape de séchage, aucune dégradation de la diazirine n'a été observée. Par la suite, il y a eu filtration sous conditions anhydres et inertes et un dosage par spectroscopie RMN ^1H à l'aide d'un standard interne a été effectué afin de déterminer la concentration de la solution. Cette méthodologie s'applique à différentes diazirines et est efficace dans différents solvants comme le dichlorométhane et l'éther diéthylique.

Tableau 17. Synthèse de diazirines.



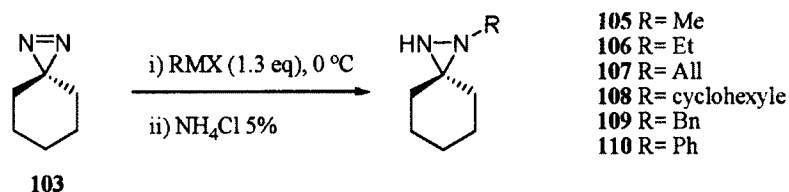
Entrée	R	solvant	Rendement (%)
1	H	DCM	84
2	H	Et ₂ O	82
3	Me	DCM	73

L'utilisation d'hypochlorite de sodium est efficace, économique et est une excellente alternative aux métaux de transition. En utilisant cette méthodologie, une solution anhydre et stable de diazirine est facilement obtenue.

3.3. Réaction sur les diazirines : addition de nucléophiles organométalliques

Comme mentionné précédemment, il n'y a pratiquement que les nucléophiles organométalliques qui réagissent avec les diazirines.^{54,65} Voici une série de nucléophiles qui ont été additionnés sur une solution de la diazirine **103** (tableau 18).

Tableau 18. Addition d'organométalliques sur la diazirine **103**.



Entrée	RMX	Solvant	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
1	MeMgBr	DCM	2.0	80
2	EtMgBr	DCM	2.0	84
3	AllMgBr	DCM	2.0	91
4	cyclohexylMgBr	DCM	2.0	94
5	BnMgCl	DCM	2.0	98
6	BnMgCl	DCM	0.08	79
7	BnMgCl	DCM	0.25	86
8	BnMgCl	DCM	0.5	99
9	BnMgCl	Et ₂ O	0.5	100
10	BnZnBr	DCM	2.0	0
11	PhMgBr	DCM	2.0	50

Tout d'abord, la réaction a été effectuée avec des réactifs de Grignard. Comme on peut voir dans les entrées 1 à 5, différents agents nucléophiles aliphatiques ont été testés et de bons rendements ont été obtenus. Ensuite, tel que rapporté dans les entrées 6 à 8, différents temps de réaction ont été évalués et après 30 minutes, la réaction était complète. Également, lorsque l'éther comme solvant a été testé, l'addition a permis d'obtenir le produit avec un rendement quantitatif (entrée 9). Par la suite, un nucléophile de type organozincique a été testé, mais malheureusement, aucun produit désiré n'a été obtenu comme le démontre l'entrée 10. Finalement, comme il est indiqué à l'entrée 11, le bromure de phénylmagnésium donne un faible rendement en produit isolé. Dans ce cas, ce n'est pas l'addition du nucléophile qui est le problème. Il y a plutôt un réarrangement rapide en hydrazone, comme illustrée au schéma 49. L'hydrazone étant instable sur silice, il a été impossible d'obtenir un rendement de cette dernière.

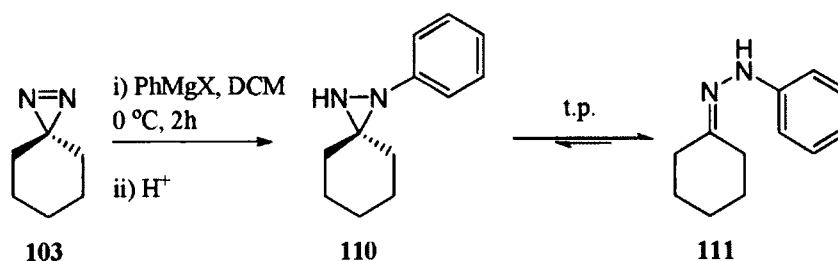


Schéma 49.

L'addition de nucléophiles organomagnésiens sur les diazirines s'effectue de façon rapide et efficace. Il serait intéressant de voir si un réactif arylzincique réagit avec les diazirines. Les réactifs organozinciques sont en général moins réactifs que les organomagnésiens, donc certaines fonctionnalités peuvent être tolérées, tel que les esters et les nitriles.⁶⁶ Ces nucléophiles permettraient d'augmenter de façon significative l'étendue de la réaction.

3.4. Réaction sur les diazirines : formation d'indoles

3.4.1. Formation d'indoles à partir de diazirines énoles

La réaction de formation d'indoles développée par Emil Fisher a été découverte en 1884. Elle consiste à effectuer une condensation entre une phénylhydrazine et une cétone ou un aldéhyde. Il y a formation d'une hydrazone et, en milieu acide, il y a tautomérie suivie d'un réarrangement sigmatropique [3,3], ce qui permet d'obtenir un indole (schéma 50).⁶⁷

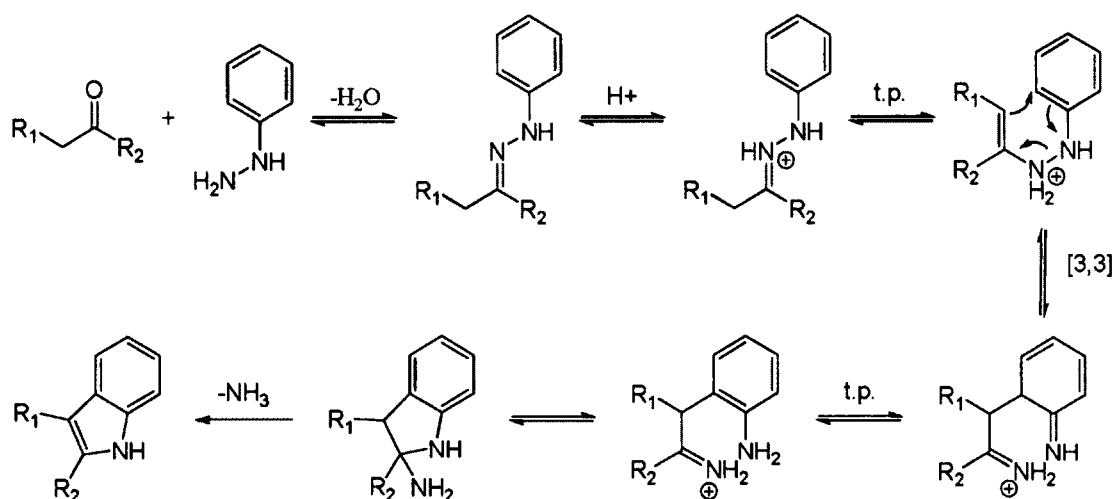
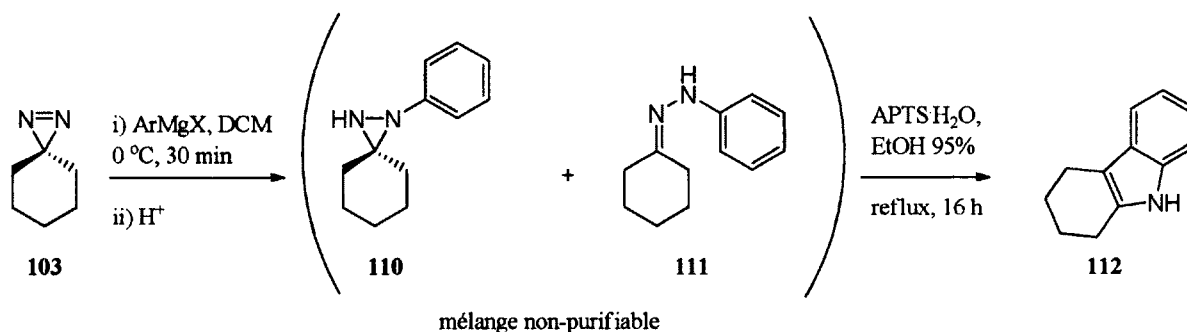


Schéma 50.

Comme mentionnée précédemment, la phényldiaziridine s'isomérise rapidement en hydrazone. Cette propriété a été exploitée afin d'effectuer la synthèse des indoles. Tout d'abord, différents parachèvements suivant l'addition de nucléophiles ont été effectués. Étant donné que les hydrazones énoles ne sont pas stables sur silice, le mélange obtenu a ensuite été soumis directement aux conditions de formation d'indoles.⁶⁸

Tableau 19. Parachèvement acide pour la formation d'indoles à partir de diazirines énoles.

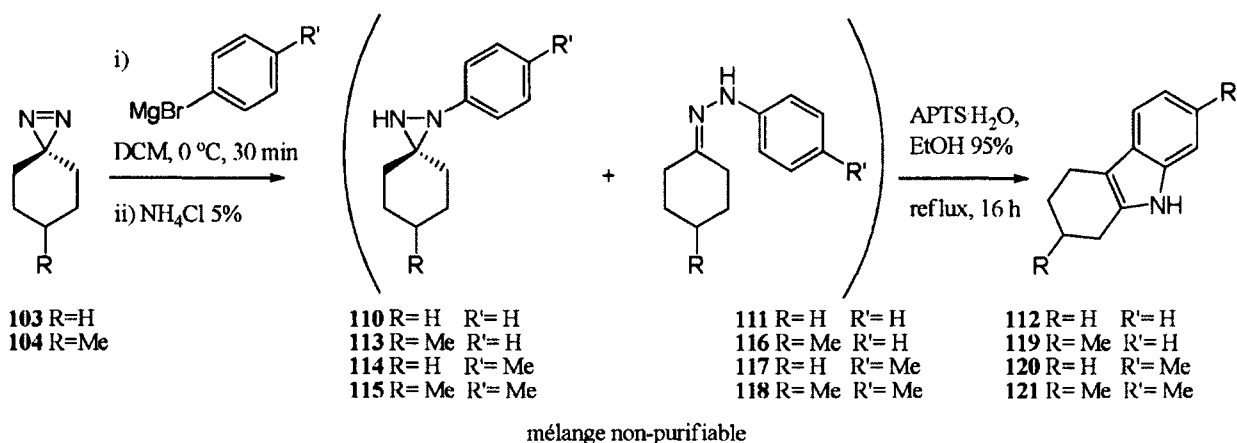


Entrée	Parachèvement acide	Temps du parachèvement (min)	Ratio 110 :111	Rendement brut de 112 (%)
1	NH ₄ Cl 5% m/v	2	1 : 1	100
2	NH ₄ Cl 5% m/v	20	0.7 : 1	95
3	HCl 1N	2	0.3 : 1	<78 ^a

a) Brut réactionnel impur

Comme on peut le constater dans le tableau 19, les meilleures conditions de parachèvement de l'addition de réactifs organomagnésiens impliquent l'utilisation d'un acide doux. Les rendements diminuent lorsque le parachèvement a lieu sur une plus longue période ou lorsqu'un acide plus fort est utilisé. Un parachèvement avec une solution 5% m/v de chlorure d'ammonium sur une courte période a permis d'obtenir l'indole correspondant avec un rendement quantitatif (entrée 1). À la lumière de ces résultats, différents indoles ont été synthétisés. Afin d'éviter la formation de différents régioisomères, seuls les diazirines et les nucléophiles organomagnésiens avec un substituant en *para* ont été testés (tableau 20).

Tableau 20. Formation d'indoles à partir de diazirines énoles.



Entrée	R	R'	Rendement (%)
1	H	H	99
2	Me	H	91
3	H	Me	60
4	Me	Me	77

Les rendements vont de modestes à excellents. En utilisant cette méthode, il est possible d'effectuer l'addition d'un nucléophile organomagnésien aromatique sur différentes diazirines et d'en obtenir les indoles de façon expéditive. L'avantage majeur de cette méthode consiste à utiliser comme source d'aromatique un nucléophile organométallique plutôt que des arylhydrazines, ces dernières étant moins disponibles commercialement et plus difficile à manipuler. De plus, l'autre partenaire de la réaction est une diazirine provenant d'une solution anhydre préalablement formée et qui est facilement manipulable. L'addition du bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium a également été tentée. Par contre, pour une raison inconnue jusqu'à maintenant, les rendements obtenus sont très faibles.

3.4.2. Formation d'indoles à partir de diazirines non-énolisables

Il y a eu une adaptation effectuée par Buchwald pour la synthèse des indoles (schéma 51).^{68,69} À partir de la benzophénone hydrazone, il y a couplage au palladium et il y a formation de l'hydrazone **122**. Étant donné que cet hydrazone est non-énolisable, elle ne peut pas former d'indoles lorsqu'elle est soumise aux conditions acides de formation d'indoles de Fisher. Toutefois, en milieu acide aqueux, il y a libération de l'hydrazine **123**, et lorsqu'une autre cétone ou aldéhyde est présente dans le milieu, il y a condensation et formation de l'indole.

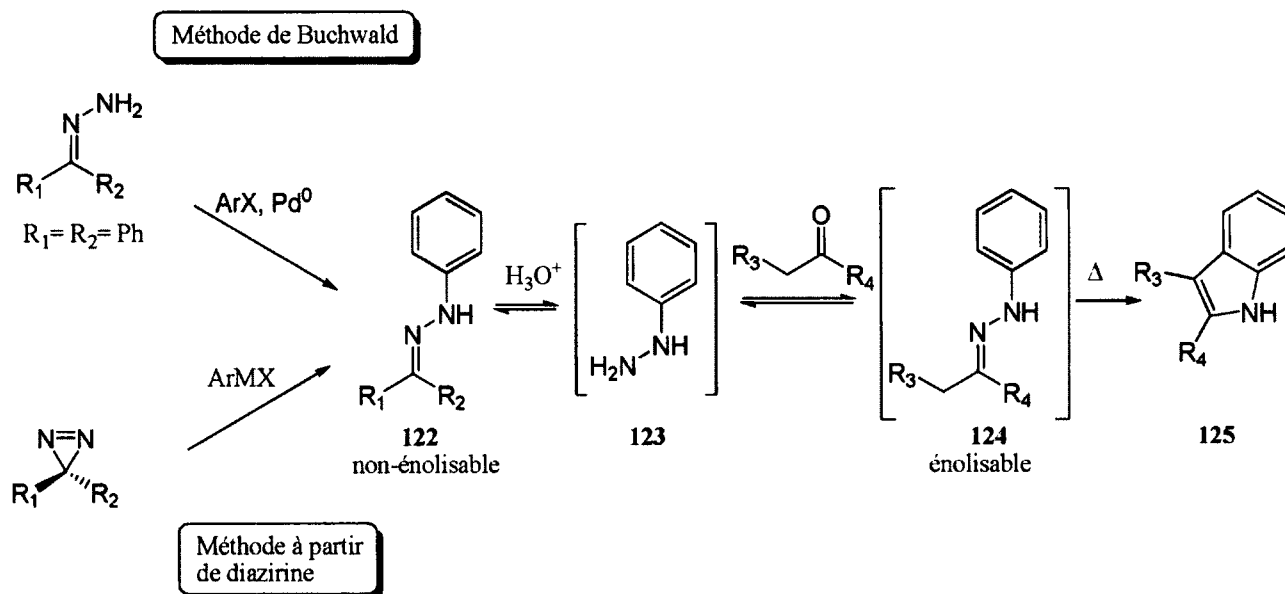


Schéma 51.

La même stratégie utilisant les diazirines comme produit de départ a été développée (schéma 51). C'est une méthode très puissante, car les indoles sont formés à partir d'un réactif organomagnésien, d'une cétone ou d'un aldéhyde et d'une diazirine : ce sont tous des produits qui sont facilement accessibles. Les hydrazones n'ont pas à être purifiées et les hydrazines ne sont jamais isolées. La diazirine utilisée doit mener à une hydrazone non-énolisable. Afin d'effectuer la meilleure économie d'atomes possible, la diazirine non-énolisable qui a été choisie est celle dérivée du pivalaldéhyde ($R_1=t\text{-Bu}$, $R_2=\text{H}$). Le principe a tout d'abord été validé à partir de la phénylhydrazone du pivalaldéhyde (**126**). En utilisant les conditions réactionnelles préalablement développées par Buchwald, le tétrahydrocarbazole **112** a été obtenu à 85% (schéma 52).

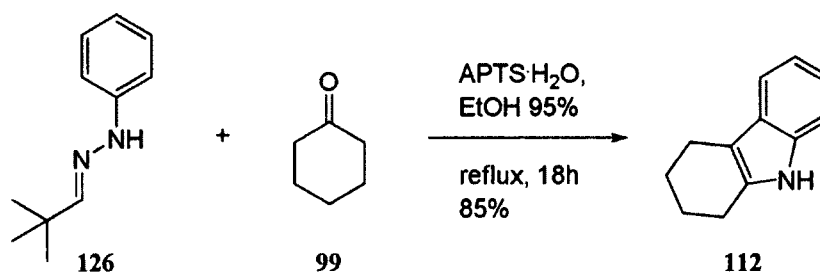


Schéma 52.

La synthèse de la *t*-butyldiazirine **97** impliquant le réarrangement aza-Brook a été tentée (section 3.2.1.). Toutefois, la diazirine correspondante n'a jamais été isolée, dû probablement à sa grande volatilité. De ce fait, une autre diazirine non-énolisable a dû être synthétisée. Après avoir examiné les différentes options, l'adamantanone semble être la molécule de choix. L'alignement des protons en jonction de cycle avec le carbonyle ne permet pas une énolisation. De plus, la synthèse de l'adamantanediaziridine a déjà été rapportée dans la littérature.⁷⁰

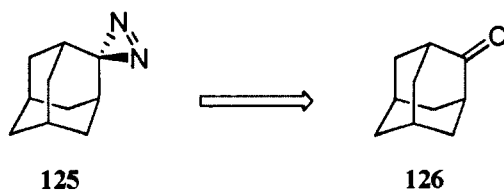


Schéma 53.

Cette méthodologie est prometteuse et la synthèse de différents indoles à partir de l'adamantanediazirine sera le sujet d'un projet futur dans le laboratoire.

3.5. Réaction sur les diazirines : formation d'ylures d'azométhine imine

Les ylures d'azométhine imine sont majoritairement formés lors d'une condensation entre un aldéhyde et un *N*-acyl-*N'*-alkylhydrazide (schéma 54).⁷¹ Il peut également y avoir ouverture électrocyclique d'une diaziridine disubstituée (schéma 54).⁷² Dans cette section, il a été démontré que les diazirines peuvent être des précurseurs pour la synthèse d'ylures d'azométhine imine. Par la suite, ces dipôles-1,3 ont effectué une cycloaddition dipolaire permettant ainsi la formation de pyrazolines et de pyrazolidines (schéma 54).⁷³

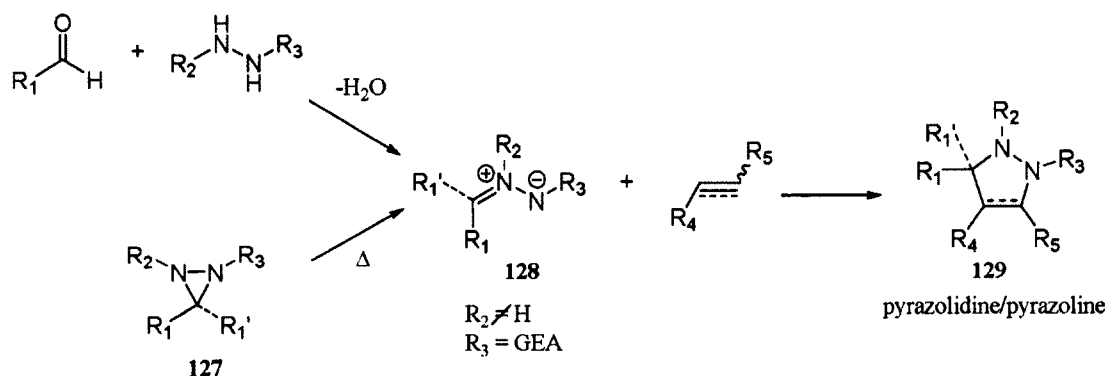


Schéma 54.

Afin d'effectuer la synthèse de la diaziridine disubstituée, deux voies sont possibles. Premièrement, il est possible de déprotonner une diaziridine monoalkylée ou encore, d'ajouter un électrophile suivant l'addition du nucléophile. C'est de cette dernière façon que la diaziridine disubstituée **103** a été obtenue (schéma 55). Après l'addition de bromure de méthylmagnésium, une solution de di-*t*-butyl-dicarbamate a été ajoutée.

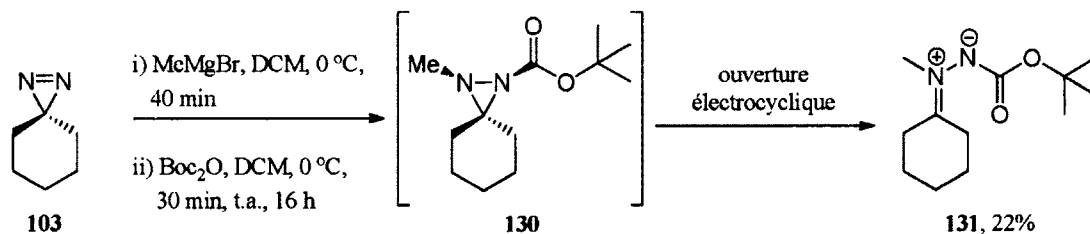


Schéma 55.

Contre toute attente, une analyse par spectroscopie RMN ^{13}C a permis d'observer que la diaziridine **130** avait déjà effectué l'ouverture électrocyclique et c'est plutôt l'ylure **131** qui a été isolé. Ayant le dipôle en main, une cycloaddition dipolaire a été effectuée avec le DMAD. Après avoir porté la réaction à reflux pendant 21 h, le produit isolé s'est avéré être l'énamine **134** au lieu du cycloadduit **132** (schéma 56). Comme illustré au schéma 56, la formation de cette énamine provient de l'arrachement d'un proton de l'intermédiaire zwitterionique **133**. Afin d'empêcher la formation de ce produit et de favoriser la cycloaddition, la synthèse des ylures d'azométhines imine devrait être effectuée à partir de diazirines non-énolisables.

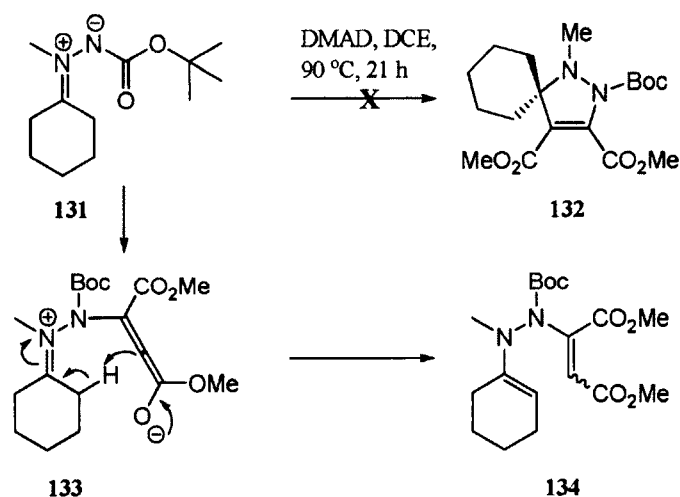


Schéma 56.

Malgré le fait que la cycloaddition n'ait pas donné la molécule escomptée, il a été démontré que les diazirines peuvent être transformées en ylure d'azométhine imine. Toutefois, les conditions réactionnelles n'ont pas été davantage optimisées. Pendant ces travaux, un article traitant des cycloadditions dipolaires des ylures d'azométhine imine provenant des diaziridines disubstituées a été publié (schéma 57).⁷⁴ Malgré que leurs ylures d'azométhine n'étaient pas synthétisés à partir de nucléophiles organométalliques, les travaux sur ce sujet n'ont pas été poursuivis.

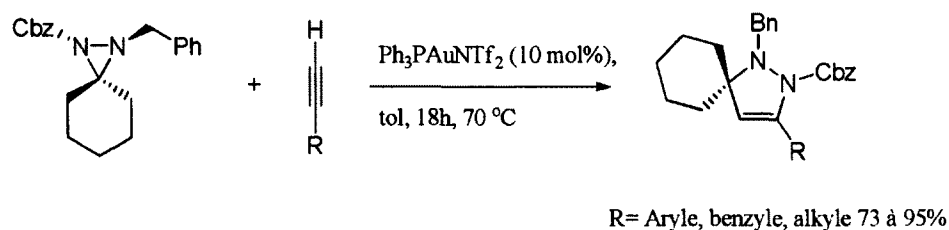


Schéma 57.

3.6. Conclusions et travaux futurs

3.6.1 Conclusions

Lors de ces travaux, une nouvelle méthodologie d'oxydation des diaziridines a été développée. Cette méthode est économique, écologique et efficace. Les diazirines obtenues sont gardées en solution, ce qui en fait une source d'azote électrophile sécuritaire à manipuler. Cette solution a été rendue anhydre en la portant à reflux avec de l'hydruide de calcium. Différents nucléophiles organométalliques ont été additionnés sur la diazirine **103** et les alkyldiaziridines ont été isolées dans de bons rendements. Ensuite, différents parachèvements suivant l'addition du réactif ont été effectués, ce qui a permis l'obtention de différents composés azotés. Les ylures d'azométhine imine ont été isolés, mais dans de faibles rendements. Également, en utilisant une diazirine énolisable, les indoles correspondants ont été synthétisés avec succès. De plus, en utilisant une diazirine non-énolisable, d'autres indoles peuvent être synthétisés, ce qui augmente de façon significative l'étendue des substrats.

3.6.2. Travaux futurs

Une nouvelle méthodologie pour effectuer la synthèse des indoles a été débutée. Elle n'implique ni hydrazines ni réactifs organométalliques, ce qui en fait une méthode très intéressante, autant du point de vue environnemental que du point de vue de la facilité des manipulations. Il est désormais connu que les aryldiaziridines tautomérisent rapidement en hydrazones et ces dernières peuvent être utilisées pour effectuer la synthèse des indoles (section 3.4.2). Un aldimine **135**, provenant de la condensation entre un aldéhyde et une amine, a été oxydé et a permis la formation d'hydrazone **137** (schéma 58). Cette méthodologie, impliquant la formation d'un intermédiaire **136**, permet de façon générale d'homologuer

un atome d'azote sur une imine. Par la suite, cette hydrazone permet de générer une hydrazine *in situ* et peut effectuer la formation d'indoles.

Bien que ce projet en soit à ses débuts, il n'en reste pas moins prometteur. Une fois la réaction optimisée, il s'agira d'une méthode efficace pour synthétiser des indoles à partir d'aniline et d'aldéhyde ou de cétone.

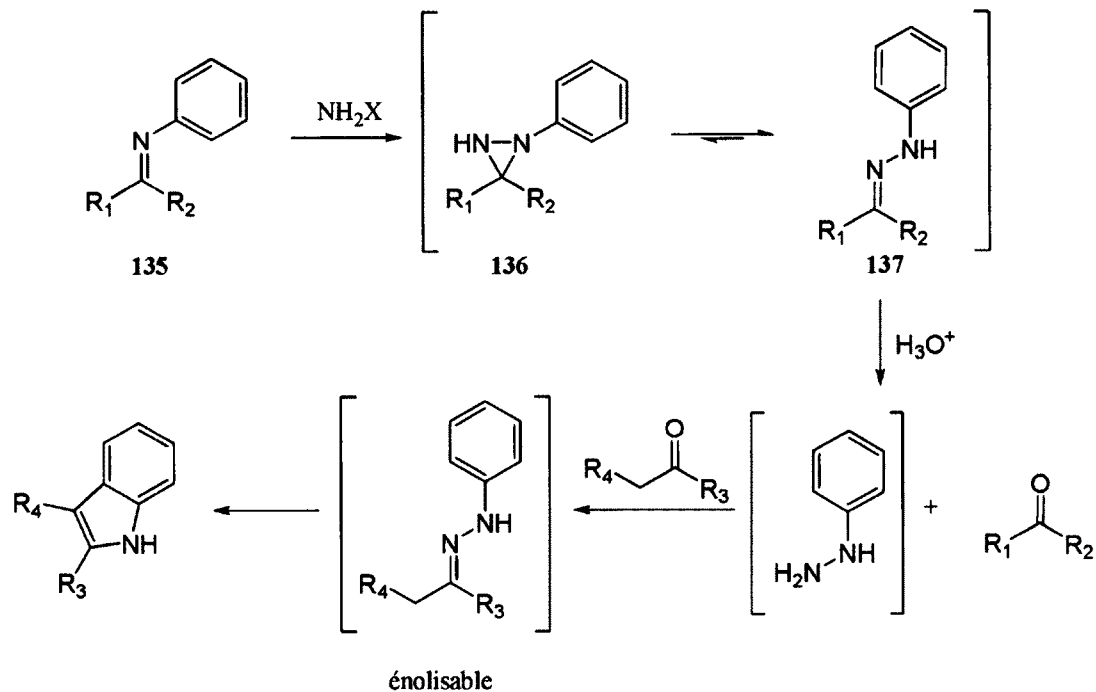


Schéma 58.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Durant les travaux présentés dans ce mémoire, différentes approches ont été effectuées afin de développer une méthodologie permettant d'effectuer la réaction d'halolactonisation énantiosélective. Lors du premier chapitre, un cycle catalytique impliquant l'oxydation d'un composé chiral d'iode (I) en iode (III) a été développé. Lorsque la réaction a été effectuée avec le NBS comme source de brome électrophile, un effet d'accélération drastique a été observé. Toutefois, les excès énantiomériques étaient très faibles. Il a été démontré qu'il n'y avait pas formation d'un intermédiaire iodane dans le milieu réactionnel mais plutôt la formation d'un sel de *N*-bromo oxazolinium. D'autres sources d'halogène électrophile ont été testées, mais il n'y a pas eu d'effet d'accélération avec le Selectfluor® et il n'y a pas eu formation de chloriodane avec le NCS.

Afin de mieux comprendre leur réactivité, différents haloiodanes achiraux ont été synthétisés et étudiés lors de la réaction de substitution aromatique électrophile. Ensuite, toujours dans le but de développer une méthodologie permettant une halolactonisation énantiosélective, une nouvelle méthode d'activation à l'aide d'acides de Brønsted a été développée. Malheureusement, les acides phosphoriques n'ont pas permis l'activation de différentes sources d'halogène électrophile. Développer une méthodologie pour effectuer la réaction d'halolactonisation de manière énantiosélective reste un défi inachevé pour le moment, mais les différents projets ont permis d'apprendre considérablement et le développement de nouveaux catalyseurs se fera de façon plus éclairée.

Dans un autre ordre d'idées, les diazirines ont été synthétisées et ont été exploitées en tant que source d'azote électrophile. Tout d'abord, une nouvelle méthode d'oxydation des diaziridines à l'aide d'une solution d'hypochlorite de sodium a été développée. La diazidine obtenue est conservée en solution et est rendue anhydre par l'ajout d'hydruure de calcium. Par la suite, différents nucléophiles organométalliques ont été additionnés sur la solution anhydre de diazidine et de bons rendements ont été obtenus. Par la suite, certains parachèvements ont été effectués et l'isolation de différents composés azotés a été effectuée. Plus particulièrement, la synthèse à partir de diazirines non-énolisables donnera accès à une grande variété d'indoles.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Toutes les réactions en milieu non-aqueux ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau G.1 suivant.

Tableau G.1 : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydruure de calcium
Benzène	Hydruure de calcium
Chlorure de thionyle	Aucun
Dichloroéthane	Hydruure de calcium
Dichlorométhane	Hydruure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydruure de calcium
<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine	Hydruure de calcium
Éther diéthylique	Sodium, benzophénone
Méthanol	Tamis moléculaire 4 Å
Oxychlorure de phosphore	Aucun
Pyridine	Hydruure de calcium
Tétrahydrofurane	Potassium, benzophénone
Tétraméthyléthylènediamine	Tétrahydruroaluminate de lithium
Toluène	Hydruure de calcium
<i>N,N,N</i> -Triéthylamine	Hydruure de calcium

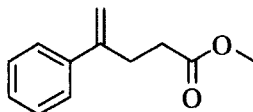
En cas d'indication contraire, les réactifs et les produits de départ ont été reçus d'un fournisseur et utilisés tels quels.

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm, Silicyle) ou bien sur des plaques de verre recouvertes d'alumine activée (0.25 mm, EMD Chemicals). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de KMnO_4 ou dans une solution de vaniline, suivi d'un chauffage. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice (40-63 μm , Silicyle) ou bien avec de l'alumine basique (50-200 μm , Sigma).

Les spectres infrarouge ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de chlorure de sodium, avec un spectromètre Bomem ABB FT-IR. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (^1H , ^{13}C , DEPT, ^{19}F , ^{31}P) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300 ou un appareil Varian Oxford As-400. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm), le diméthylsulfoxyde (2,49 ppm), le méthanol (3,31 ppm) ou l'eau (4,79 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,16 ppm), le diméthylsulfoxyde (39,52 ppm) ou le méthanol (49,00 ppm) pour la résonance des carbones. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre VG Micromass ZAB-2Fou avec un appareil SYNAPG1 Waters ou avec un appareil Bruker Maxis. Les analyses de diffraction de rayons X ont été effectuées sur un diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD-4 utilisant $\lambda/2$ scans θ . Le programme DIFRAC a été utilisé pour centrer, indexer et faire l'acquisition des données. Les analyses par GC/MS ont été effectuées sur un appareil Shimadzu GC-2010. Les analyses par HPLC ont été effectuées sur un Shimadzu Prominence LC avec détecteur UV à barrettes diodes et une colonne AS-H en éluant avec un mélange hexanes: *i*-propanol (50 :50 ou 25 :75) avec un débit de 0.7 mL/min. Le polarimètre utilisé pour mesurer les pouvoirs rotatoires est un Perkin-Elmer 343. Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Electrothermal.

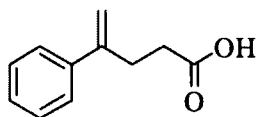
Modes opératoires

4-Phénylpent-4-énoate de méthyle (39a)



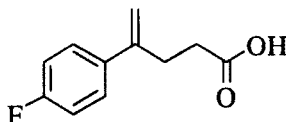
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.²² RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 à 7.45 (m, 5H), 5.31 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.82 à 2.87 (m, 2H), 2.45 à 2.52 (m, 2H).

Acide 4-phénylpent-4-énoïque (39)



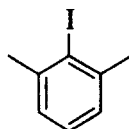
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.²² RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.5 (s, 1H), 7.27 à 7.45 (m, 5H), 5.33 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 2.80 à 2.90 (m, 2H), 2.50 à 2.57 (m, 2H).

Acide 4-(4-fluorophényl)pent-4-énoïque(42)



La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.²⁵ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33 à 7.40 (m, 2H), 7.00 à 7.05 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.77 à 2.85 (m, 2H), 2.50 à 2.55 (m, 2H).

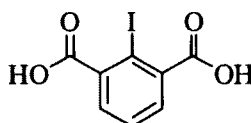
2,6-Diméthylidobenzène (44)



La procédure expérimentale est inspirée de la littérature.²⁶ L'acide hydroiodique (37.2 mL, 55-58%, 160 mmol) a été ajouté goutte à goutte dans le DMSO (200 mL) dans un bain de glace pendant 35 minutes. Le nitrite de sodium (11.0 g, 160 mmol) a été ajouté à une solution de 2,6-diméthylaniline (4.96 mL, 40.0 mmol) dans le DMSO (200 mL) à 35 °C. À cette solution a été ajoutée goutte à goutte la solution d'acide hydroiodique dans le DMSO pendant 90 min. Le mélange réactionnel a été chauffé à 35 °C pendant 40 min supplémentaires. Une solution saturée de carbonate de sodium a été ajoutée et le milieu réactionnel a été extrait avec de l'éther diéthylique (4 x 250 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite.

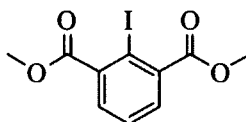
Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'éther diéthylique et d'hexanes (5 :95). Une huile rouge (7.70 g, 83%) a été obtenue. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.16 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.52 (s, 6H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 142.1, 127.6, 127.0, 108.6, 29.9; **R_f** 0.70 (éter diéthylique : hexanes, 5: 95); **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3050, 2973, 2947, 1574, 1457, 1437, 1006, 767; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 232 (M⁺, 100), 105 ([M-I], 85); **SMHR** calculée pour C₈H₉I: 231.9749, trouvée: 231.9749.

Acide 2-iodoisophtalique (45)



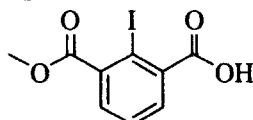
La procédure expérimentale est inspirée de la littérature.²⁷ L'iodobenzène **44** (4.87 g, 21.0 mmol) a été dissous dans le un mélange *t*-BuOH (20 mL) et d'eau (20 mL) et le permanganate de potassium (6.63g, 158 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été chauffé pendant 16 h à reflux. Du permanganate de potassium (6.63g, 158 mmol) a été ajouté à nouveau et le milieu réactionnel a été chauffé pendant un 24 h additionnel. Le mélange réactionnel a été filtré à chaud, rincé abondamment avec une solution chaude de NaOH 0.5 M et ensuite avec de l'eau chaude. Le filtrat a été évaporé jusqu'à environ 100 mL. Le brut a été refroidi dans un bain de glace et du H₂SO₄ conc. a été ajouté jusqu'à pH<5 et le brut a été agité à température ambiante pendant 1.5 h. La solution rosâtre a été extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 100 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Un solide beige (2.40 g, 39%) a été obtenu. **T_{fus}** 230-232 °C; **R_f** 0.17 (MeOH: CH₃COOH: DCM, 4: 1: 96; **RMN ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 171.2, 142.3, 131.3, 129.2, 91.0; **T_{fus}** 230-232 °C; **R_f** 0.17 (MeOH: CH₃COOH: DCM, 4: 1:95); **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3061, 2857, 2619, 1700, 1683, 1395, 1292, 748; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 292 (M⁺, 35), 127 (25), 74 (100); **SMHR** calculée pour C₈H₅O₄I: 291.9233, trouvée: 291.9233.

Diméthyl 2-iodoisophtalate (46)



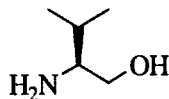
L'acide **45** (1.86 g, 6.37 mmol) a été dissous dans le méthanol (10 mL) et H₂SO₄ conc. (5 gouttes) a été ajoutée. Le milieu réactionnel a été chauffé à 80 °C pendant 29 h dans un tube scellé. Le solvant a été évaporé sous pression réduite, la phase aqueuse a été basifiée avec une solution saturée de carbonate de sodium et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10 :90). Une huile jaunâtre (1.67g, 82%) spectroscopiquement identique au produit rapporté a été obtenue.⁷⁵ **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.40 à 7.47 (m, 1H), 3.95 (s, 6H).

Acide 2-iodo-3-méthoxycarbonyl benzoïque (**47**)



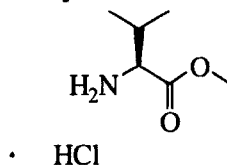
Le diester **46** (1.74 g, 5.4 mmol) a été dissous dans le méthanol (25 mL) dans un bain de glace et le LiOH·H₂O (228 mg, 5.4 mmol) préalablement dissous dans de l'eau (15 mL) a été ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 16 h. Le solvant a été enlevé sous pression réduite, la phase aqueuse a été basifiée avec une solution saturée de carbonate de sodium et extraite avec AcOEt (3 x 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Une huile jaune correspondant au produit de départ a été isolée (557 mg). La phase aqueuse a été acidifiée avec une solution de HCl 1N jusqu'à pH<5 et a été extraite avec AcOEt (3 x 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acide acétique : méthanol : dichlorométhane (1 :4 :95). Un solide beige (970 mg, 58%, 87% corrigé) a été obtenu. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.8 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.3, 168.6, 141.0, 137.2, 132.6, 132.1, 128.2, 92.3, 53.1; **T_{fus}** 114-116 °C; **R_f** 0.42 (MeOH: CH₃COOH: DCM, 4: 1: 95); **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3009, 2918, 2643, 1722, 1400, 820, 745; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 306 (M⁺,100), 275 (55), 119 (35); **SMHR** calculée pour C₉H₇O₄I₁: 305.9389, trouvée: 305.9391.

(S)-2-Amino-3-méthylbutan-1-ol (49)



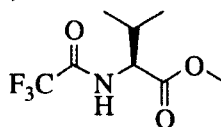
La procédure expérimentale provient de la littérature.²⁸ Le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁷⁶ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.63 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 10.4, 8.9 Hz, 1H), 2.54 (ddd, J = 8.9, 6.4, 4.0 Hz, 1H), 1.55 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 6.7, 4.8 Hz, 6H).

(S)-Méthyl-2-amino-3-méthylbutanoate de hydrochloride (49a)



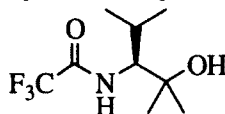
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.²⁹ **RMN ¹H** (400 MHz, D₂O) δ (ppm) 4.00 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.20 à 2.40 (m, 1H), 0.90 à 1.10 (m, 6H).

(S)-3-Méthyl-2-(2,2,2-trifluoroacétamido)butanoate de méthyle (50)



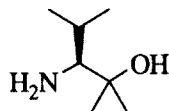
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.³⁰ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.79 (bs, 1H), 4.59 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.10 à 2.35 (m, 1H), 0.90 à 1.00 (m, 6H).

(S)-(2,2,2-Trifluoro-N-[2-hydroxy-2-méthyl-1-(méthyl-éthyl)propyl]acétamide (51a)



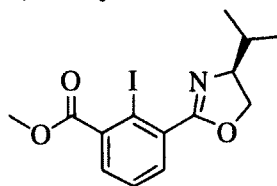
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.³⁰ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.66 (s, 1H), 3.65 à 3.80 (m, 1H), 2.15 à 2.30 (m, 1H), 1.80 à 1.90 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.95 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 6H).

(S)-2-Amino-1,1,3-triméthylbutanol (51)



La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.³⁰ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.64 (s, 1H), 2.35 à 2.45 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.85 à 2.00 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

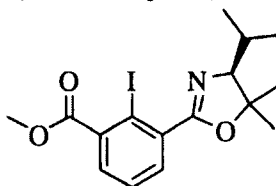
(S)-Benzoate de 2-iodo-3-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl) de méthyle (54)



L'acide **47** (523 mg, 1.71 mmol) a été dissous dans le dichlorométhane (10 mL) à 0 °C, de la triéthylamine (262 µL, 1.88 mmol) et ensuite TFAA (210 µL, 1.80 mmol) ont été ajoutés. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 30 min. 4-Diméthylaminopyridine (230 mg, 1.88 mmol) a été ajouté et le milieu réactionnel a été agité pendant 15 minutes à 0°C. L'anhydride mixte a été ajouté rapidement à l'acide **49** (193 mg, 1.88 mmol) préalablement dissous dans le dichlorométhane (10 mL) avec triéthylamine (262 µL, 1.88 mmol) à 0°C. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 16h. Le milieu réactionnel a été lavé avec une solution d'acide citrique 10% et ensuite avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une huile jaunâtre a été obtenue (561 mg, 82%). L'amide **52** (561 mg, 1.40 mmol) a été dissous dans le dichlorométhane (15 mL) à -10°C et le chlorure de thionyle (400 µL, 5.60 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été lentement amené à température ambiante et a été agité pendant 16 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite et le produit chloré a été dissous dans le dichloroéthane (15 mL), la triéthylamine (780 µL, 5.60 mmol) a été ajoutée et le milieu réactionnel a été chauffé à 80°C. Après 5 h, la triéthylamine (390 µL, 2.80 mmol) a de nouveau été ajoutée et le milieu réactionnel a été chauffé pendant 16 h. Le milieu réactionnel a été lavé avec de l'eau, séché avec du sulfate de magnésium anhydre, filtré et évaporé sous pression réduite. Le produit brut a été imprégné sur silice et a été purifié par

chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle : hexanes (40 : 60). Une huile jaunâtre (456 mg, 69%, 55% sur 2 étapes) a été obtenue. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.10 à 4.25 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.85 à 2.00 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.9, 164.4, 138.8, 137.4, 132.4, 131.0, 127.9, 94.2, 73.2, 70.9, 52.8, 32.7, 19.1, 18.6; **R_f** 0.46 (AcOEt: hex, 50 : 50); **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2957, 2873, 1733, 1665, 1435, 1284, 978; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 373 (M⁺, 15), 330 (35), 256 (30), 74 (100); **SMHR** calculée pour C₁₄H₁₆N₁O₃I₁: 373.0175, trouvée: 373.0178; [α]_D²⁵ = -45.87 (c = 0.63, CHCl₃).

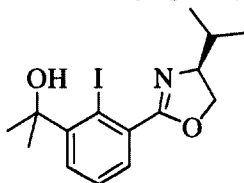
(S)-Benzoate de 2-iodo-3-(4-isopropyl-5,5-diméthyle-4,5-dihydrooxazol-2-yl) de méthyle (55)



L'acide **47** (542 mg, 1.77 mmol) a été dissous dans le dichlorométhane (10 mL) à 0°C, de la triéthylamine (272 µL, 1.95 mmol) et ensuite TFAA (260 µL, 1.86 mmol) ont été ajoutés. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 30 min. 4-Diméthylaminopyridine (238 mg, 1.95 mmol) a été ajouté au milieu réactionnel et a été agité pendant 15 minutes à 0°C. L'anhydride mixte a été ajouté rapidement à l'amino alcool **51** (256 mg, 1.95 mmol) préalablement dissous dans le dichlorométhane (10 mL) avec de la triéthylamine (272 µL, 1.95 mmol) à 0°C. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 16h. Le milieu réactionnel a été lavé avec une solution d'acide citrique 10% et ensuite avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse a été séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une huile jaunâtre a été obtenue (648 mg, 88%). L'amide **53** (648 mg, 1.55 mmol) a été dissous dans le dichlorométhane (15 mL) et l'acide méthylsulfonique (600 µL, 9.30 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été chauffé à 40 °C pendant 16h. Une solution saturée de NaHCO₃ a été ajoutée et la phase organique a été extraite avec du dichlorométhane (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30 : 70). Une huile jaunâtre (509 mg, 82%, 72% sur 2 étapes) a été obtenue. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.55 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.36

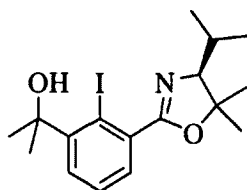
(t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.85 à 2.00 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.0, 162.8, 139.0, 137.5, 132.4, 130.8, 127.8, 94.0, 87.9, 81.0, 52.7, 29.6, 29.1, 21.6, 21.3, 20.8; **R_f** 0.46 (AcOEt : Hexanes, 50: 50); **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2970, 1735, 1284, 1141, 783; **SMBR** (m/z , intensité relative) 401 (M^+ , 55), 328 (100), 289 (35), 256 (65), 74 (100); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_3\text{I}_1$: 401.0488, trouvée: 401.0490; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27.21$ ($c = 1.29$, CHCl_3).

(S)-2-(2-Iodo-3-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phényl) propan-2-ol (33)



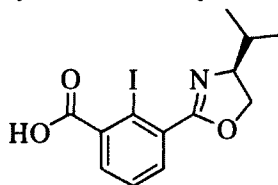
L'ester **54** (129 mg, 0.35 mmol) a été dissous dans le toluène (3 mL), refroidi à -15 °C et l'iodure de méthylmagnésium (583 μL , 3.0 M, 1.75 mmol) a été ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2 h. Le milieu réactionnel a été refroidi à 0 °C et une solution d'iode (267 mg, 1.05 mmol) dans le THF (3 mL) a été transférée par canule. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 30 min. Une solution de bisulfite de sodium 10% (10 mL) a été ajouté et le milieu réactionnel a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétone et de dichlorométhane (10 : 90 à 20 : 80). Une huile jaunâtre (77 mg, 59%) a été obtenue. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.68 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.27 à 7.35 (m, 1H), 7.22 à 7.27 (m, 1H), 4.48 (dd, $J = 9.5, 8.1$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 17.2, 9.0$ Hz), 4.05 à 4.13 (m, 1H), 2.81 (bs, 1H), 1.85 à 2.00 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.5, 149.9, 138.7, 128.9, 128.2, 128.2, 94.4, 74.3, 73.2, 71.0, 32.8, 30.0, 19.3, 18.8; **R_f** 0.58 (acétone : DCM, 15 : 85); **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3366, 2962, 2929, 1662, 1465, 1359, 957, 755; **SMBR** (m/z , intensité relative) 373 (M^+ , 75), 330 ($\text{M}^+ - i\text{-pr}$, 100), 273 (15), 160 (25); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_2\text{I}_1$: 373.0539, trouvée: 373.0540; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32.52$ ($c = 1.09$, CHCl_3).

(S)-2-(2-Iodo-3-(4-isopropyl-5,5-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phényl) propan-2-ol (34)



L'ester **55** (56 mg, 0.14 mmol) a été dissous dans le toluène (3 mL), refroidi à -15 °C et l'iodure de méthylmagnésium (232 µL, 3.0 M, 0.70 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2 h. Le milieu réactionnel a été refroidi à 0 °C et une solution d'iode (178 mg, 0.70 mmol) dans le THF (3 mL) a été transférée par canule. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 30 min. Une solution de bisulfite de sodium 10% (10 mL) a été ajoutée et le milieu réactionnel a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (40 : 60). Un solide beige (46 mg, 82%) a été obtenu. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.67 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.27 à 7.35 (m, 1H), 7.20 à 7.25 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 1.85 à 2.00 (m, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.6, 149.8, 139.1, 128.9, 128.2, 128.0, 94.4, 87.8, 81.2, 74.4, 30.0, 30.0, 29.7, 29.1, 21.8, 21.4, 21.0; **T_{fus}** 80-82 °C; **R_f** 0.38 (AcOEt : hexanes, 40 : 60); **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3386, 2971, 2930, 1660, 1455, 1387, 1371, 1081, 755; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 401 (M⁺, 75), 330 (M⁺, 100), 324 (70), 270 (25), 160 (10); **SMHR** calculée pour C₁₇H₂₄N₁O₂I₁: 401.0852, trouvée: 401.0851; [**α**]_D²⁵ = -20.98 (c = 0.92, CHCl₃).

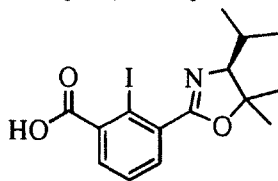
(S)-Acide 2-iodo-3-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl) benzoïque (35)



La procédure est inspirée de la littérature.⁷⁷ L'ester **54** (112 mg, 0.30 mmol) a été dissous dans le THF (5 mL) et le potassium de triméthylsilanoate (116 mg, 0.90 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 16 h. Une solution d'acide citrique 10% a été ajoutée et la phase aqueuse acide a été extraite vigoureusement avec le dichlorométhane (6 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous

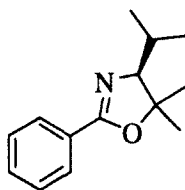
pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acide acétique, méthanol et dichlorométhane (1 :4 :95). Un solide beige (91 mg, 85%) a été obtenu. **RMN ¹H** (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.67 à 7.72(m, 1H), 7.50 à 7.55 (m, 2H), 4.58 (dd, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.16 (ddd, *J* = 9.9, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 1.85 à 2.00 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 170.8, 168.3, 147.8, 138.4, 132.7, 131.9, 129.3, 94.2, 73.6, 72.5, 33.8, 19.1, 18.9; **T_{fus}** 144-148 °C; **R_f** 0.36 (MeOH: CH₃COOH: DCM, 5: 1: 96; **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2964, 2875, 1730, 1713, 1279, 1253, 955, 756; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 359 (M⁺,60), 316 (M⁺-*i*-pr, 100), 275 (15); **SMHR** calculée pour C₁₃H₁₄N₁O₃I₁: 359.0018, trouvée: 359.0019; [α]_D²⁵ = -34.09 (c = 1.49, CHCl₃).

(S)-Acide 2-iodo-3-(4-isopropyl-5,5-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl) benzoïque (36)



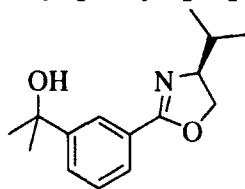
La procédure est inspirée de la littérature.⁷⁷ L'ester **55** (139 mg, 0.35 mmol) a été dissous dans le THF (5 mL) et le potassium de triméthylsilanoate (133 mg, 1.04 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 16h. Une solution d'acide citrique 10% a été ajoutée et la phase aqueuse acide a été extraite vigoureusement avec du dichlorométhane (6 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acide acétique, méthanol et dichlorométhane (1 :4 :95). Un solide beige (113 mg, 84%) a été obtenu. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 12.03 (s, 1H), 7.45 à 7.55 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.90 à 2.05(m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.9, 165.8, 139.7, 136.3, 132.3, 131.6, 128.0, 93.8, 89.3, 79.3, 29.7, 29.1, 21.8, 21.4, 20.4; **T_{fus}** 142-144 °C; **R_f** 0.36 (MeOH: CH₃COOH: DCM, 5: 1: 96; **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2971, 2931, 1714, 1651, 1253, 1017, 760; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 387 (M⁺,45), 344 ([M⁺]-COOH, 95), 275 (100); **SMHR** calculée pour C₁₅H₁₈N₁O₃I₁: 387.0331, trouvée: 387.0332; [α]_D²⁵ = -25.86 (c = 1.28, CHCl₃).

(S)-(4-Isopropyl-5,5-diméthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazole (59)



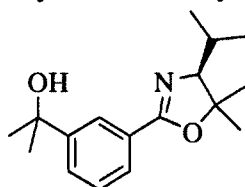
L'acide benzoïque (308 mg, 2.52 mmol) a été dissous dans le dichlorométhane (20 mL) à 0 °C et de la triéthylamine (387 µL, 2.77 mmol) et ensuite TFAA (368 µL, 2.65 mmol) ont été ajoutés. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 30 min. 4-Diméthylaminopyridine (338 mg, 2.77 mmol) a été ajouté au milieu réactionnel et a été agité pendant 15 minutes à 0°C. L'anhydride mixte a été ajouté rapidement à l'acide aminé **9** (363 mg, 2.77 mmol) préalablement dissous dans le dichlorométhane (10 mL) avec de la triéthylamine (387 µL, 2.77 mmol) à 0 °C. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 16 h. Le milieu réactionnel a été lavé avec une solution d'acide citrique 10% et ensuite avec une solution saturée de NaHCO₃. Le brut a été séché avec du sulfate de magnésium anhydre, filtré et évaporé sous pression réduite. Une huile incolore a été obtenue (573 mg, 97%). L'amide (573 mg, 2.44 mmol) a été dissous dans le dichlorométhane (25 mL) et l'acide méthylsulfonique (950 µL, 14.6 mmol) a été ajouté. Le mélange réactionnel a été chauffé à 40°C pendant 16 h. Une solution saturée de NaHCO₃ a été ajoutée et la phase organique a été extraite avec dichlorométhane (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30 : 70). Une huile orangée (346 mg, 65%, 62% sur 2 étapes) a été obtenue. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.90 à 7.95 (m, 2H), 7.35 à 7.47 (m, 3H), 3.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.85 à 2.00 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.8, 131.0, 128.8, 128.2, 128.2, 86.6, 80.5, 29.3, 29.3, 21.4, 21.2, 20.7; **R_f** 0.62 (AcOEt : Hexanes, 30: 70); **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 2971, 2872, 1650, 1451, 1366, 1080; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 217 (M⁺, 10), 174 (95), 144 (100), 104 (85); **SMHR** calculée pour C₁₄H₁₉N₁O₁: 217.1467, trouvée: 217.1467; [α]_D²⁵ = -67.60 (c = 1.39, CHCl₃).

(S)-2-(3-(4-Isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phényl) propan-2-ol (60)



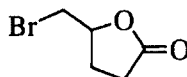
Le produit a été obtenu comme sous-produit lors de la réaction pour la synthèse du produit **33**. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.03 à 8.10 (m, 1H), 7.82 (dt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.35 à 4.42 (m, 1H), 4.05 à 4.20 (m, 2H), 1.85 à 1.95 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.6, 149.6, 128.4, 127.8, 127.6, 126.8, 124.3, 72.6, 72.6, 70.1, 32.9, 31.9, 31.8, 19.1, 18.1; **R_f** 0.32 (acétone : hexanes, 15 : 85); **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3377, 2968, 2927, 1647, 1465, 1360, 1233, 964, 700. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 247 (M⁺, 5), 204 (M⁺-*i*-pr, 100), 163 (8); **SMHR** calculée pour C₁₅H₂₀N₁O₂: 247.1572, trouvée: 247.1572; [α]_D²⁵ = -52.00 (c = 1.00, CHCl₃).

(S)-2-(3-(4-Isopropyl-5,5-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phényl) propan-2-ol (61)



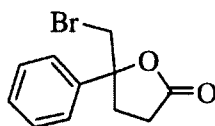
Le produit a été obtenu comme sous-produit lors de la réaction pour la synthèse du produit **34**. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.03 à 8.07 (m, 1H), 7.77 à 7.83 (m, 1H), 7.55 à 7.60 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.80 à 1.95 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.1, 149.4, 128.7, 128.3, 127.4, 126.7, 124.1, 86.7, 80.5, 72.6, 31.9, 29.4, 29.4, 21.4, 21.2, 20.7; **R_f** 0.30 (AcOEt : hexanes, 40 : 60); **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3389, 2972, 2931, 1644, 1463, 1371, 1243, 1076, 758; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 275 (M⁺, <5), 232 (M⁺-*i*-pr, 100), 202 (50), 162 (45); **SMHR** calculée pour C₁₇H₂₄N₁O₂I₁: 275.1885, trouvée: 275.1886; [α]_D²⁵ = -45.51 (c = 1.27, CHCl₃).

5-(Bromométhyl)dihydrofuran-2-one (24)



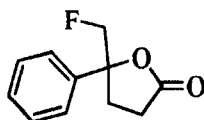
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁷⁸ **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.70 à 4.78 (m, 1H), 3.50 à 3.60 (m, 2H), 2.50 à 2.70 (m, 2H), 2.40 à 2.50 (m, 1H), 2.05 à 2.20 (m, 1H).

5-Bromométhyl-5-phényl-dihydrofuran-2-one (56)



La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.²² RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35 à 7.42 (m, 5H), 3.72 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 2.75 à 2.90 (m, 2H), 2.50 à 2.60 (m, 2H).

5-Fluorométhyl-5-phényl-dihydrofuran-2-one (65)

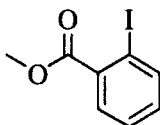


Voir la méthode générale pour les tests catalytiques pour la synthèse. Le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁷⁹ RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 à 7.55 (m, 5H), 4.48 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 2.75 à 3.00 (m, 2H), 2.35 à 2.75 (m, 2H).

Méthode générale pour les tests catalytiques du projet oxazoline, Chapitre 1

L'acide alcénique a été dissous dans le solvant anhydre (0.05 M) et le catalyseur (10 mol%) a été ajouté si nécessaire. Le milieu réactionnel a été amené à la température requise. Le NBS (ou Selectfluor[®]) (1.2 eq) a été ajouté et le milieu réactionnel a été agité durant une période donnée. Lorsque la réaction a été complétée, DCM (10 mL) a été ajouté et le milieu réactionnel a été lavé à l'eau (2 x 10 mL), la saumure (1 x 10 mL), séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtré et évaporé. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes.

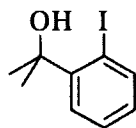
2-Iodobenzoate de méthyle (66)



L'acide 2-iodobenzoïque (5.03 g, 20.3 mmol) a été dissous dans le méthanol (20 mL) et H_2SO_4 conc. (10 gouttes) a été ajoutée. Le milieu réactionnel a été chauffé à reflux pendant 18 h. Le solvant a été évaporé sous pression réduite, la phase aqueuse a été basifiée avec une solution saturée de carbonate de

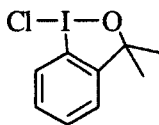
sodium et extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Une huile incolore (5.01 g, 94%) spectroscopiquement identique au produit rapporté a été obtenue.⁸⁰ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.99 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

2-(2-Iodophényl)-propan-2-ol (26)



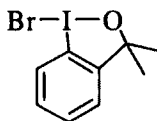
L'ester **66** (9.59 g, 36.6 mmol) a été dissous dans le toluène (60 mL), refroidi à -20°C et le bromure de méthylmagnésium (61mL, 2.38 M, 146 mmol) a été ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 3 h. Le milieu réactionnel a été refroidi à 0 °C et une solution d'iode (37.0 g, 146 mmol) dans le THF (40 mL) a été transférée par canule. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 90 min. Une solution de bisulfite de sodium 10% (30 mL) a été ajoutée et le milieu réactionnel a été extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (10 :90 à 50 :50). Une huile rougeâtre (6.42 g, 67%) a été obtenue. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.96 (dd, *J* = 7.8, 1.3, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.89 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.75 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 148.6, 142.8, 128.7, 128.2, 126.8, 93.3, 73.6, 29.9; **R_f** 0.54 (AcOEt: hexanes, 40: 60); **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3405, 2974, 2929, 1463, 1427, 1364, 1172, 1004, 757; **SMBR**(*m/z*, intensité relative) 263 (M⁺,17), 247 (100), 203 (5), 105 (10); **SMHR** calculée pour C₉H₁₁O₁I₁: 261.9855, trouvée: 261.9860.

1-Chloro-3,3-diméthyl-1,3-dihydro-1λ³-benzo[d][1,2]iodoxole (64)



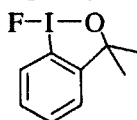
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.³⁹ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.03 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 à 7.60 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H).

1-Bromo-3,3-diméthyl-1,3-dihydro-1λ³-benzo[d][1,2]iodoxole (25)



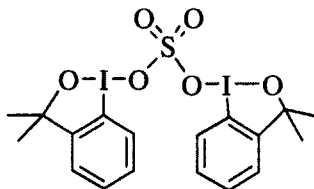
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.²¹ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.95 à 8.05 (m, 1H), 7.50 à 7.60 (m, 2H), 7.10 à 7.20 (m, 1H), 1.56 (s, 6H).

1-Fluoro-3,3-diméthyl-1,3-dihydro-1λ³-benzo[d][1,2]iodoxole (70)



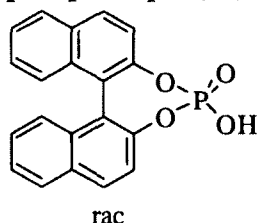
L'alcool **26** (164 mg, 0.63 mmol) a été dissous dans ACN (3 ml) et Selectfluor® (289 mg, 0.81 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 16 h. Le solvant a été évaporé, DCM (10 mL) a été ajouté et la phase organique a été lavée avec de l'eau (1 x 10 mL), évaporée et coévaporée au benzène. Le brut a été recristallisé par évaporation lente d'un mélange DCM : pentane. Un solide blanc (44 mg, 25%) été obtenu. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 148.5, 130.6, 130.1, 128.7, 126.0, 116.0, 85.2, 29.1; **RMN ¹⁹F** (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -148.5; **T_{fus}** 82-84 °C; **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3054, 2973, 2925, 1565, 1462, 1237, 1255, 1156, 945, 761; **SMBR**(*m/z*, intensité relative) 280 (*M*⁺, 5), 265 (*M*⁺, 100), 247 (20), 203 (15), 91 (30); **SMHR** calculée pour C₉H₁₀O₁I₁F₁: 279.9766, trouvée: 279.9766.

1,1-Sulfate-bis(3,3-diméthyl-1,3-dihydro-1λ³-benzo[d][1,2]iodoxole) (69)



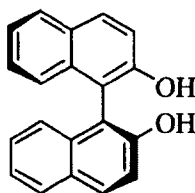
L'alcool **26** (164 mg, 0.63 mmol) a été dissous dans ACN (3 ml) et Selectfluor[®] (289 mg, 0.81 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 16 h. Le solvant a été évaporé, DCM (10 mL) a été ajouté et la phase organique a été lavée avec de l'eau (1 x 10 mL), séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée. Le brut a été recristallisé par évaporation lente d'un mélange DCM : hexanes. Un solide beige (31 mg, 18%) été obtenu. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 à 7.55 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 148.8, 131.1, 131.0, 129.9, 126.3, 116.9, 88.4, 28.7.⁹⁰

***rac*- Acide 1,1'-binaphthalène-2,2'-diyl phosphorique (73)**



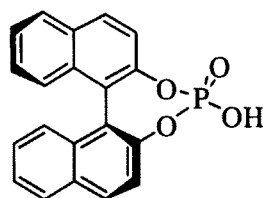
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁸¹ **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 8.02 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.38 à 7.48 (m, 4H), 7.30 (t, *J* = 7.50 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); **RMN ³¹P** (162 MHz, DMSO) δ (ppm) 6.13 (s).

(*S*)- 1,1'-Binaphthalène-2,2'-diol (73a)



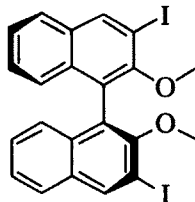
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁴⁸ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.25 à 7.45 (m, 6H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

(*S*)- Acide 1,1'-binaphthalène-2,2'-diyl (73)



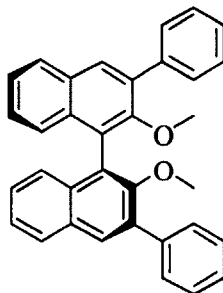
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁸¹ **RMN ¹H** (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 8.08 (dd, $J = 16.5, 8.4$ Hz, 4H), 7.40 à 7.55 (m, 4H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); **RMN ³¹P** (162 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 5.28 (s).

(S)- 3,3'-Diiodo-2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphthalène (78)



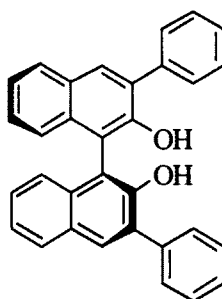
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁴⁵ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.53 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.20 à 7.35 (m, 4H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.41 (s, 6H).

(S)- 3,3'-Diphényl-2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphthalène (79)



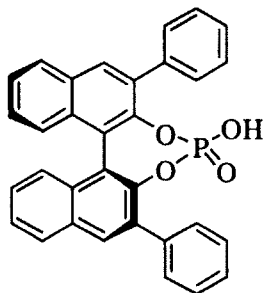
La procédure expérimentale provient de la littérature⁴⁶ et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁸² **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.98 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20 à 7.30 (m, 4H), 3.20 (s, 6H).

(S)- 3,3'-Diphényl-1,1'-binaphthalène-2,2'-diol (82)



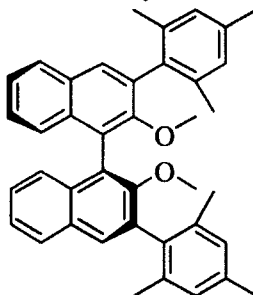
La procédure expérimentale provient de la littérature⁴⁸ et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁸³ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.06 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.40 à 7.50 (m, 4H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H).

(S)- Acide 3,3'-diphényl-1,1'-binaphthalène-2,2'-diyl phosphorique (85)



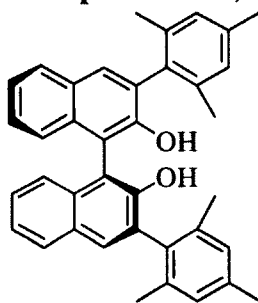
La procédure expérimentale provient de la littérature⁸¹ et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁸⁴ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.01 (s, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.55 à 7.65 (m, 4H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.20 à 7.40 (m, 10H), 6.38 (s, 1H). **RMN ³¹P** (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.57 (s).

(S)- 3,3'-Bis(2,4,6-triméthylphényl)-2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphthalène (80)



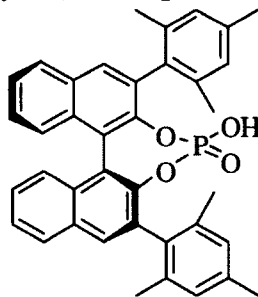
La procédure expérimentale provient de la littérature⁴⁷ et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁴⁸ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.25 à 7.40 (m, 6H), 6.98 (s, 4H), 3.10 (s, 6H), 2.35 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.14 (s, 6H).

(S)- 3.3'-Bis(2,4,6-triméthylphényl)-1,1'-binaphthalène-2,2'-diol (83)



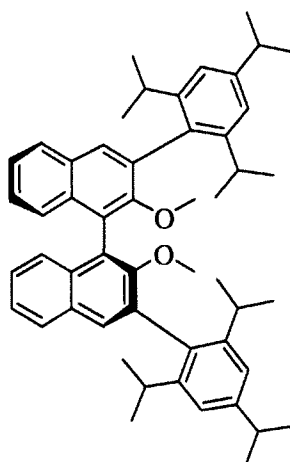
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁴⁸ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.02 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.20 à 7.55 (m, 6H), 7.15 (s, 4H), 5.18 (s, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.31 (s, 6H), 2.23 (s, 6H).

(S)- Acide 3.3'-bis(2,4,6-triméthylphényl)-1,1'-binaphthalène-2,2'-diyl phosphorique (86)



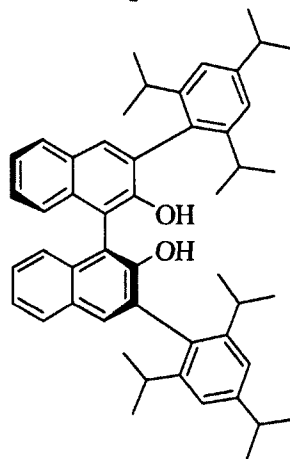
La procédure expérimentale provient de la littérature⁵⁰ et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁸⁵ **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.27 à 7.40 (m, 4H), 6.79 (d, *J* = 10.4 Hz, 4H), 5.51 (s, 1H), 2.07 (s, 12H), 1.97 (s, 6H); **RMN ³¹P** (162 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.82 (s).

(S)- 3.3'-Bis(2,4,6-triisopropylphényl)-2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphthalène (81)



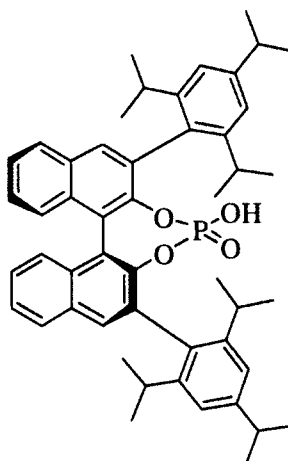
La procédure expérimentale provient de la littérature et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁴⁷ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.20 à 7.45 (m, 6H), 7.05 à 7.15 (m, 4H), 3.08 (s, 6H), 2.65 à 3.00 (m, 6H), 1.05 à 1.40 (m, 36H).

(S)- 3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphényl)-1,1'-binaphthalène-2,2'-diol (84)



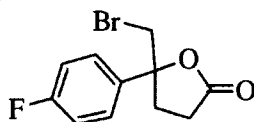
La procédure expérimentale provient de la littérature⁴⁸ et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁴⁷ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.25 à 7.45 (m, 6H), 7.10 à 7.20 (m, 4H), 4.91 (s, 2H), 2.90 à 3.00 (m, 2H), 2.75 à 2.90 (m, 2H), 2.60 à 2.75 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.09 (t, *J* = 6.7 Hz, 12H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

(S)- Acide 3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphényl)-1,1'-binaphthalène-2,2'-diyl phosphorique (87)



La procédure expérimentale provient de la littérature⁵⁰ et le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁸⁶ **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.50 (ddd, J = 8.1, 5.8, 2.0 Hz, 2H), 7.27 à 7.35 (m, 4H), 6.93 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 2.75 à 2.90 (m, 2H), 2.45 à 2.65 (m, 4H) 1.15 à 1.35 (m, 18H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H); **RMN ³¹P** (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.11 (s).

5-Bromométhyl-5-(4-fluorophényl)dihydrofuran-2-one (88)



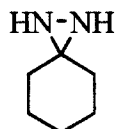
Voir la méthode générale pour les tests catalytiques pour la synthèse. Le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁸⁷ **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40 (dd, J = 8.8, 5.1, 2H), 7.10 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.68 (q, J = 11.3 Hz, 2H), 2.75 à 2.90 (m, 2H), 2.50 à 2.60 (m, 2H).

Méthode générale pour les tests catalytiques Acides Brønsted chapitre 2

L'acide alcénique a été dissous dans le solvant anhydre (0.05 M) et le catalyseur (10 mol%) a été ajouté si nécessaire. Le milieu réactionnel a été recouvert de papier d'aluminium et a été amené à la température requise. La source d'halogène électrophile (1.1 eq) a été ajoutée et le milieu réactionnel a été agité durant une période préalablement déterminée. Par la suite, le 3,4,5-triméthoxyphénol (1.2 eq) a été ajouté et le milieu réactionnel a été agité 5 min supplémentaires. Si la réaction a eu lieu dans le CDCl₃ la conversion a été déterminée par RMN à l'aide de standard interne. Si la réaction a eu lieu dans

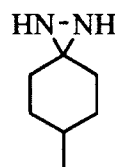
un autre solvant, la phase organique a été lavée avec une solution de carbonate de sodium 5% (2 x 10 mL), lavée avec de l'eau (1 x 10 mL), séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes.

1,2-Diazaspiro[2.5]octane (100)



La procédure expérimentale provient de la littérature.⁶³ À une solution de cyclohexanone (11.3 mL, 109 mmol) dans l'hydroxyde d'ammonium 28% (55.0 mL, 437 mmol) refroidie à 0 °C a été ajouté de l'acide hydroxylamique sulfonique (8.00 g, 72.9 mmol) en portions de 1 g. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 1 h et a été conservé à -20 °C pendant 16 h. Le solide a été filtré sous vide et rincé avec de l'éther diéthylique très froid. Le solide a été dissous dans du toluène bouillant et filtré. Le filtrat a été conservé à 0 °C pendant 2 h, le solide a été filtré sous vide et a été rincé avec de l'éther de pétrole froid. Un solide blanchâtre (4.45 g, 54%) a été obtenu. T_{fus} 100-103 °C. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.45 à 1.75 (m, 12H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 57.6, 36.2, 25.1, 24.9; R_f 0.46 (méthanol: dichlorométhane 1: 9); **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3117, 2929, 2858, 1446, 1407, 1218, 1110 ; **SMBR** (m/z , intensité relative) 112 (M^+ , 10), 111 ($[M-H]^+$, 43), 84 (100), 83 (80); **SMHR** calculée pour $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2$: 111.0922, trouvée: 111.0925.

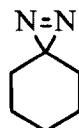
1,2-Diaza-6-méthylspiro[2.5]octane (102)



La procédure expérimentale est inspirée de la littérature.⁸⁸ À l'hydroxyde d'ammonium 28% (23 mL, 180 mmol) à température ambiante a été ajoutée une solution de 4-méthylcyclohexanone (3.68 mL, 30 mmol) dans méthanol (8 mL) et le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 30 min. L'acide hydroxylamique sulfonique (5.09 g, 45.0 mmol) a été ajouté en portions sur une période de 60 min. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 1 h et a été conservé à -20 °C pendant 16 h. De l'eau a été

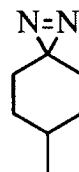
ajoutée et le milieu réactionnel été extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL), séché avec du sulfate de magnésium anhydre, filtré et évaporé sous pression réduite. Le produit brut a été recristallisé dans l'éther diéthylique. Un solide blanc (1.74 g, 46%) a été obtenu. T_{fus} 76-79 °C. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.00 à 2.15 (m, 10H), 0.87 à 1.05 (m, 3H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 57.4, 35.5, 33.1, 31.3, 21.6; R_f 0.15 (méthanol: dichlorométhane 5: 95); **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 3209, 3173, 2953, 2913, 1442, 1226, 1196, 871; **SMBR** (m/z , intensité relative) 126 (M^+ , 5), 125 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 10), 97 (10), 84 (100); **SMHR** calculée pour $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2$: 126.1157, trouvée: 126.1150.

1,2-Diazaspiro[2.5]oct-1-ène (103)



À une solution de 1,2-diazaspiro[2.5]octane **100** (3.00 g, 26.8 mmol) dans le dichlorométhane (67.0 mL) dans un bain d'eau tempéré a été ajouté une solution d'hypochlorite de sodium commerciale 5.25% (230 mL, 161 mmol). Le milieu réactionnel a été agité pendant 30 min à température ambiante et les phases ont été décantées. À la phase organique a été ajouté de l'hydrure de calcium et le milieu réactionnel a été porté à reflux sous argon pendant 16 h. La phase organique a été décantée et filtrée sous argon. Une solution anhydre a été obtenue (22.6 mmol, 0.367 M, 84%) **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.60 à 1.70 (m, 4H), 1.50 à 1.57 (m, 2H), 1.10 à 1.15 (m, 4H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 77.4, 31.8, 25.4, 24.6. **IR** (CHCl_3) ν (cm^{-1}) 2927, 2859, 1721, 1451, 1267.

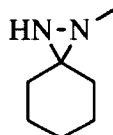
1,2-Diaza-6-méthyl-spiro[2.5]oct-1-ène (104)



À une solution de 1,2-diaza-6-méthylspiro[2.5]octane **102** (1.21 g, 9.59 mmol) dans le dichlorométhane (25.0 mL) dans un bain d'eau tempéré a été ajouté une solution d'hypochlorite de sodium commerciale 5.25% (32 mL, 28.8 mmol). Le milieu réactionnel a été agité pendant 30 min à température ambiante et les phases ont été décantées. À la phase organique a été ajouté de l'hydrure de calcium et le milieu réactionnel a été porté à reflux sous argon pendant 16 h. La phase organique a été décantée et filtrée

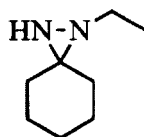
sous argon. Une solution anhydre a été obtenue (7.00 mmol, 0.34 M, 73%) **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.60 à 1.90 (m, 4H), 1.40 à 1.60 (m, 1H), 1.15 à 1.40 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.45 à 0.60 (m, 2H); **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 77.4, 32.8, 31.6, 31.2, 22.0; **IR** (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3176, 2953, 2915, 1439, 1227, 1192, 869.

1-Méthyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (105)



À une solution de 1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-ène **103** (2.4 mL, 0.64 M, 1.54 mmol) dans le dichlorométhane (5.3 mL) à 0 °C a été ajoutée le bromure de méthylmagnésium (1.0 mL, 2.3 M, 2.3 mmol) goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 2 h. Une solution à 5% de chlorure d'ammonium (15 mL) a été ajoutée lentement et le milieu réactionnel a été extrait avec de l'ether diéthylique (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90 : 10). Une huile incolore (155 mg, 80%) a été obtenue. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.51 (s, 3H), 1.87 (s, 1H), 1.70 à 1.46 (m, 10H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 61.3, 39.7, 38.7, 27.3, 25.4, 25.0, 24.7; **R_f** 0.54 (dichlorométhane :méthanol 9: 1); **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3205, 2930, 2857, 1449, 1360, 1296, 1204, 1102, 824; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 126 (*M*⁺, 40), 125 ([*M*-H]⁺, 55), 97 ([*M*-CH₃N], 100), 81 (30) ; **SMHR** calculée pour C₇H₁₄N₂: 126.1157, trouvée: 126.1154.

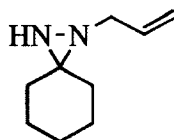
1-Éthyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (106)



À une solution de 1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-ène **103** (11.8 mL, 0.34 M, 4.02 mmol) diluée dans le dichlorométhane (8.2 mL) à 0 °C a été ajouté le bromure d'éthylmagnésium (2.0 mL, 3.0 M, 6.0 mmol) goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 2 h. Une solution à 5% de chlorure d'ammonium (10 mL) a été ajoutée lentement et le milieu réactionnel a été extrait avec de l'ether diéthylique (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de

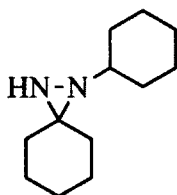
magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (70 : 30) jusqu'à un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (80 : 20). Une huile jaunâtre (474 mg, 84%) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.70 (dq, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.47 (dq, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.75 à 1.25 (m, 10H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 61.8, 46.9, 39.1, 27.9, 25.6, 25.1, 25.0, 14.1; **R_f** 0.28 (acétate d'éthyle : hexanes, 7:3); **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3204, 2974, 2931, 2859, 1449, 1320, 1256, 1109, 1034, 901; **SMBR** (m/z , intensité relative) 140 (M^+ , 15), 125 (100), 96 (45) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2$: 140.1313, trouvée: 140.1309.

1-Allyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (107)



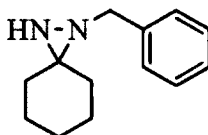
À une solution de 1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-ène **103** (11.8 mL, 0.34 M, 4.02 mmol) dans le dichlorométhane (8.2 mL) à 0 °C a été ajouté le bromure d'allylmagnésium (6.0 mL, 1.0 M, 6.0 mmol) goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 2 h. Une solution à 5% de chlorure d'ammonium (10 mL) a été ajoutée lentement et le milieu réactionnel a été extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (70 : 30). Une huile incolore (553 mg, 91 %) a été obtenue. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.90 à 6.05 (m, 1H), 5.10 à 5.30 (m, 2H), 3.21 (ddd, $J = 40.0, 14.3, 5.9$ Hz, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.40 à 1.80 (m, 10H); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.2, 116.9, 61.8, 55.5, 39.2, 28.1, 25.6, 25.2, 25.0; **R_f** 0.47 (Acétate d'éthyle : hexanes 7:3); **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3204, 3078, 3013, 2930, 2856, 1644, 1448, 1321, 1258, 916; **SMBR** (m/z , intensité relative) 150 (M^+ , 5), 149 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 20), 125 (100), 111 (85) ; **SMHR** calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$: 152.1313, trouvée: 152.1309.

1-Cyclohexyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (108)



À une solution de 1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-ène **103** (13.5 mL, 0.37 M, 4.95 mmol) dans le dichlorométhane (11.5 mL) à 0 °C a été ajouté le chlorure de cyclohexylmagnésium (3.7 mL, 2.0 M, 7.4 mmol) goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 2 h. Une solution à 5% de chlorure d'ammonium (25 mL) a été ajoutée lentement et le milieu réactionnel a été extrait avec de l'ether diéthylique (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié sur bouchon de gel de silice avec de l'hexanes, et ensuite avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90 : 10). Une huile orangée (903 mg, 94%) a été obtenue. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.00 à 2.10 (m, 22 H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 61.8, 59.5, 39.4, 32.5, 31.3, 28.1, 25.9, 25.7, 25.0, 24.8, 24.7; **R_f** 0.52 (Acétate d'éthyle : hexanes 7:3); **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3204, 2931, 2854, 1449, 1396, 1258, 1202, 1129, 878; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 194 (*M*⁺, 20), 151 (100), 112([*M*-C₆H₁₁N₂], 45); **SMHR** calculée pour C₁₂H₂₂N₂: 194.1783, trouvée: 194.1786.

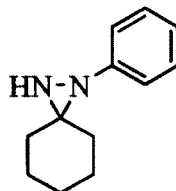
1-Benzyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (109)



À une solution de 1,2-Diazaspiro[2.5]oct-1-ène **103** (3.6 mL, 0.84 M, 3.0 mmol) dans le dichlorométhane (11.5 mL) à 0 °C a été ajouté le chlorure de benzylmagnésium (4.6 mL, 0.85 M, 3.9mmol) goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 2 h. Une solution à 5% de chlorure d'ammonium (10 mL) a été ajoutée lentement et le milieu réactionnel a été extrait avec de l'éther diéthylique (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (50:50 à 40:60). Une huile incolore (597 mg, 98%) a été obtenue. Le produit obtenu est spectroscopiquement identique au produit rapporté.⁸⁹ **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.22 à 7.28 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 41.2, 13.8 Hz, 2H), 2.00 (s,

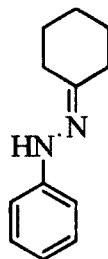
1H), 1.42 à 1.85 (m, 10H); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 139.1, 128.4, 127.0, 61.9, 56.8, 39.0, 28.3, 25.6, 25.1, 25.0; **R_f** 0.58 (Acétate d'éthyle : hexanes 7:3); **IR** (film) ν (cm^{-1}) 3200, 3029, 2930, 2856, 1603, 1496, 1451, 1257, 1029, 903; **SMBR** (m/z , intensité relative) 202 (M^+ , 20), 111 ($[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]$, 100), 91 (70); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$: 202.1470, trouvée: 202.1475.

1-Phényl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (110)



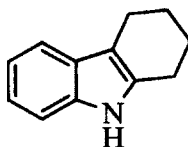
À une solution de 1,2-Diazaspiro[2.5]oct-1-ène **103** (12.0 mL, 0.37 M, 4.4 mmol) diluée dans le dichlorométhane (10 mL) à 0 °C sous argon a été ajouté goutte à goutte le bromure de phénylmagnésium (4.2 mL, 1.60 M, 6.6 mmol). Le milieu réactionnel a été agité pendant 75 min 0 °C. Une solution saturée de chlorure d'ammonium a été ajoutée et le milieu réactionnel a été extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (20 :80 à 40 :60). Une huile rougeâtre (418 mg, 50%) a été obtenue. **RMN** ^1H 90 (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.70 à 1.95 (m, 2H), 1.40 à 1.70 (m, 6H), 1.23 à 1.40 (m, 1H), 1.10 à 1.23 (m, 1H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 149.3, 128.3, 123.4, 121.0, 64.3, 38.1, 29.9, 25.1, 24.9, 23.8; **R_f** 0.38 (Acétate d'éthyle : hexanes 3:7); **SMBR** (m/z , intensité relative) 188 (M^+ , 650), 159 (30), 145 (30), 93 (100); **SMHR** calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$: 188.1313, trouvée: 188.1310.

1-Cyclohexylidène-2-phénylhydrazine (111)



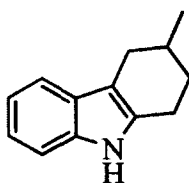
À une solution de phénylhydrazine (198 μL , 2.0 mmol) diluée dans le dichlorométhane (4 mL) contenant du sulfate de magnésium (722 mg, 6.0 mmol) à température ambiante a été ajouté la cyclohexanone (207 μL , 2.0 mmol). Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 20 min. Le milieu réactionnel a été filtré et évaporé sous pression réduite. Un solide jaunâtre (330 mg, 94%) a été obtenu. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz), 7.00 à 7.10 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (t, $J = 7.6$ Hz), 2.25 à 2.45 (m, 4H), 1.60 à 1.85 (m, 6H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.1, 146.6, 129.5, 119.9, 113.0, 35.9, 27.5, 26.3, 26.2, 25.8; **IR**(film) ν (cm^{-1}) 3350, 3052, 2934, 2857, 1702, 1602, 1502, 1310, 1224, 1114, 1060, 749; **SMHR** calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$: 189.1386, trouvée: 189.1384.

2,3,4,9-Tétrahydro-1H-carbazole (112)



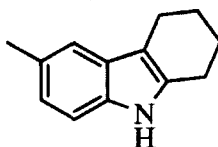
À une solution de 1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-ène **103** (6.6 mL, 0.30 M, 2.00 mmol) diluée dans le dichlorométhane (3.4 mL) à 0 °C a été ajouté le bromure de phénylmagnésium (2.6 mL, 2.4 M, 2.6 mmol) goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 30 min. Une solution à 5% de chlorure d'ammonium (10 mL) a été ajoutée lentement et le milieu réactionnel a été extrait avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été dissous dans l'éthanol (10 mL) et de l'acide *p*-toluènesulfonique (761 mg, 4.00 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été porté à reflux pendant 18 h. Le milieu réactionnel a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO_3 , et a été extrait avec AcOEt (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice saturée en triéthylamine en éluant avec un mélange de toluène et triéthylamine (99 :1). Un solide beige (340 mg, 99%) spectroscopiquement identique au produit rapporté a été obtenu.⁹¹ **T_{fus}** 112-116 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1H), 7.25 à 7.30 (m, 1H), 7.05 à 7.20 (m, 1H), 2.65 à 2.80 (m, 4H), 1.80 à 2.00 (m, 4H).

3-Méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-carbazole (119)



À une solution de 1,2-diaza-6-méthyl-spiro[2.5]oct-1-ène **104** (5.9 mL, 0.34 M, 2.00 mmol) diluée dans le dichlorométhane (4.1 mL) à 0 °C a été ajouté le bromure de phénylmagnésium (1.1 mL, 2.3 M, 2.6 mmol) goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 30 min. Une solution à 5% de chlorure d'ammonium (10 mL) a été ajoutée lentement et le milieu réactionnel a été extrait avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été dissous dans l'éthanol (10 mL) et de l'acide *p*-toluènesulfonique (761 mg, 4.00 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été porté à reflux pendant 19 h. Le milieu réactionnel a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃, et a été extrait avec AcOEt (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice saturée en triéthylamine en éluant avec un mélange de toluène et triéthylamine (99 :1). Un solide beige (338 mg, 91%) spectroscopiquement identique au produit rapporté a été obtenu.⁹² *T*_{fus} 105-109 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.25 à 7.35 (m, 1H), 7.00 à 7.15 (m, 2H), 2.70 à 2.95 (m, 3H), 2.25 à 2.40 (m, 1H), 1.95 à 2.05 (m, 2H), 1.50 à 1.70 (m, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

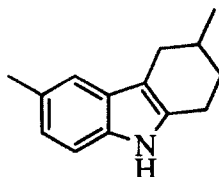
6-Méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazole (120)



À une solution de 1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-ène **103** (6.4 mL, 0.31 M, 2.00 mmol) diluée dans le dichlorométhane (3.6 mL) à 0 °C a été ajouté le bromure de 4-méthylphénylmagnésium (4.8 mL, 0.54 M, 2.6 mmol) goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 30 min. Une solution à 5% de chlorure d'ammonium (10 mL) a été ajoutée lentement et le milieu réactionnel a été extrait avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été dissous

dans l'éthanol (10 mL) et de l'acide *p*-toluènesulfonique (761 mg, 4.00 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été porté à reflux pendant 16 h. Le milieu réactionnel a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃, et a été extrait avec AcOEt (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice saturée en triéthylamine en éluant avec un mélange de toluène et triéthylamine (99 :1). Un solide beige (222 mg, 60%) spectroscopiquement identique au produit rapporté a été obtenu.⁹³ **T_{fus}** 134-136 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.32 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.65 à 2.80 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.85 à 2.00 (m, 4H).

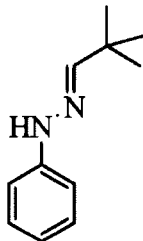
6-Méthyl-3-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazole (121)



À une solution de 1,2-diaza-6-méthyl-spiro[2.5]oct-1-ène **104** (5.9 mL, 0.34 M, 2.00 mmol) diluée dans le dichlorométhane (4.1 mL) à 0 °C a été ajouté le bromure de 4-méthylphénylmagnésium (4.8 mL, 0.54 M, 2.6 mmol) goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 30 min. Une solution à 5% de chlorure d'ammonium (10 mL) a été ajoutée lentement et le milieu réactionnel a été extrait avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été dissous dans l'éthanol (10 mL) et de l'acide *p*-toluènesulfonique (761 mg, 4.00 mmol) a été ajouté. Le milieu réactionnel a été porté à reflux pendant 16 h. Le milieu réactionnel a été neutralisé avec une solution saturée de NaHCO₃, et a été extrait avec AcOEt (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice saturée en triéthylamine en éluant avec un mélange de toluène et triéthylamine (99 :1). Un solide beige (306 mg, 77%) a été obtenu. **T_{fus}** 105-109 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.48 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.80 à 2.90 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25 à 2.35 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.50 à 1.70 (s, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 134.3, 134.1, 128.3, 128.1, 122.4, 117.7, 110.1, 109.7, 31.6,

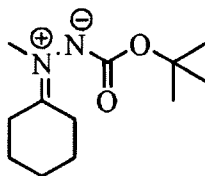
29.8, 29.5, 23.0, 21.9, 21.6; **R_f** 0.36 (acétate d'éthyle : hexanes, 1:9); **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3400, 2950, 2291, 1455, 793; **SMHR** calculée pour C₁₄H₁₇N₁: 200.1434, trouvée: 200.1440.

1-(2',2'-Diméthyl)propylidène-2-phénylhydrazine (126)



À une solution de phénylhydrazine (198 μ L, 2.0 mmol) diluée dans le dichlorométhane (4 mL) contenant du sulfate de magnésium (722 mg, 6.0 mmol) à température ambiante a été ajouté la pivalaldéhyde (217 μ L, 2.0 mmol). Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 20 min. Le milieu réactionnel a été filtré et évaporé sous pression réduite. Un solide orangé (330 mg, 94%) a été obtenu. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.15 à 7.30 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.95 à 7.05 (m, 3H), 6.75 à 6.85 (m, 1H), 1.14 (s, 9H); **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 149.3, 145.8, 129.3, 119.4, 112.6, 34.6, 28.0; **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3316, 3052, 3025, 2962, 2866, 1602, 1509, 1255, 1114, 749; **SMHR** calculée pour C₁₁H₁₆N₂: 177.1386, trouvée: 177.1383.

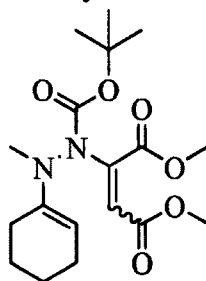
1-(*t*-Butoxycarbonyl)-cyclohex-2-énylidène-2-méthylhydrazin-2-ium-1-ide (131)



À une solution de 1,2-diazaspiro[2.5]oct-1-ène **103** (9.6 mL, 0.33 M, 3.2 mmol) diluée dans le dichlorométhane (5.4 mL) à 0 °C a été ajouté le bromure de méthylmagnésium (2.0 mL, 2.2 M, 4.5 mmol) goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 40 min. Une solution de dicarbonate ditert-butyl (1.74 g, 8.0 mmol) dans le dichlorométhane (3.0 mL) a été ajoutée lentement et le milieu réactionnel a été agité à 0 °C pendant 30 min et ensuite à température ambiante pendant 12 h. Une solution à 5% de chlorure d'ammonium (10 mL) a été ajoutée lentement et le milieu réactionnel a été extrait avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression

réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de dichlorométhane (2 : 98 à 5 : 95) contenant de la triéthylamine(1%). Une huile jaunâtre (158 mg, 22%) a été obtenue. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.05 (s, 3H), 2.30 à 2.40 (m, 2H), 2.25 à 2.30 (m, 2H), 1.80 à 1.90 (m, 2H), 1.67 à 1.80 (m, 2H), 1.55 à 1.67 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 178.9, 153.6, 80.3, 42.1, 35.5, 31.1, 29.7, 28.5, 27.3, 26.4, 25.8; **R_f** 0.47 (acétate d'éthyle : hexanes, 1:1); **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3410, 2926, 2855, 1711, 1456, 1368, 1155; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 249 ([M+ Na], 80), 193 (25), 149 (100), 96 (20); **SMHR** calculée pour C₁₂H₂₂N₂O₂[MNa]⁺: 249.1579, trouvée: 249.1584.

Diméthyl 2-(1-*t*-butoxycarbonyl)-cyclohex-2-ényl-2-méthylhydrazinyl) maléate (134)



À une solution de l'yllure **131** (232 mg, 1.0 mmol) diluée dans le dichloroéthane (5.0 mL) a été ajouté le DMAD (151 µL, 1.2 mmol) et le milieu réactionnel porté à reflux pendant 45 h. De l'eau (10 mL) a été ajoutée et le milieu réactionnel a été extrait avec du dichlorométhane (3 x 10 mL). Les fractions organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous pression réduite. Le produit brut obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexanes (30 : 70 à 100 : 0). Une huile jaunâtre (80 mg, 21%) a été obtenue. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.65 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.08 (s, 4H), 1.58 à 1.70 (m, 2H), 1.50 à 1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.6, 164.5, 154.7, 151.1, 137.7, 125.5, 89.5, 81.9, 52.8, 51.2, 33.9, 28.3, 25.6, 24.8, 22.6, 21.7; **R_f** 0.41 (acétate d'éthyle : hexanes, 4:6); **IR** (film) ν (cm⁻¹) 3284, 2848, 1713, 1598, 1436, 1149, 757; **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 392 ([M + Na], 35), 301 (55), 236 (100), 185 (35); **SMHR** calculée pour C₁₈H₂₈N₂O₆[MNa]⁺: 391.1845, trouvée: 391.1831.

RÉFÉRENCES ET NOTES

- ¹ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 2000, 135 pages.
- ² *Chimie Organométallique*, Astruc, D.; EDP Sciences, France, 2000, 548 pages.
- ³ *Molécules chirales: stéréochimie et propriétés*, Collet, A.; Crassous, J.; Dutasta, J.; Guy, L.; EDP Sciences, France, 2006, 243 pages.
- ⁴ Ranganathan, S.; Muraleedharan, K. M.; Vaish, N. K.; Jayaraman, N. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5273-5308.
- ⁵ Denmark, S. E.; Burk, M. T.; Hoover, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1232-1233.
- ⁶ Neverov, A. A.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 962-968.
- ⁷ Kitagawa, O.; Hanano, T.; Tanabe, K.; Shiro, M.; Taguchi, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1992**, 1005.
- ⁸ Grossman, R. B.; Trupp, R. J. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 1233-1237.
- ⁹ Cui, X.-L.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5653-5658.
- ¹⁰ Haas, J.; Piguel, S.; Wirth, T.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 297-300.
- ¹¹ Wang, M.; Gao, L. X.; Mai, W. P.; Xia, A. X.; Wang, F.; Zhang, S. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2874-2876.
- ¹² Whitehead, D. C.; Yousefi, R.; Jaganathan, A.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3298-3300.
- ¹³ Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
- ¹⁴ Murai, K.; Matsushita, T.; Nakamura, A.; Fukushima, S.; Shimura, M.; Fujioka, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *48*, 9174-9177.
- ¹⁵ Veitch, G. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7332-7335.
- ¹⁶ Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299-5358 et références citées.
- ¹⁷ *Pure Appl. Chem.* 1984, **56**, 769-778.
- ¹⁸ Gillespie, R. J.; Silvi, B. *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, 233-234, 53-62.
- ¹⁹ *Hypervalent iodine : modern developments in organic synthesis*, Wirth, T., Springer, Allemagne, 2003, 265 pages.
- ²⁰ Brand, J. P.; González, D. F.; Nicolai, S.; Waser, J. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 102-115.
- ²¹ Braddock, D.C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A.; White, A. J. P. *Chem. Comm.* **2006**, 1442-1444.
- ²² Braddock, D.C.; Cansell, G.; Hermitage, S. A. *Chem. Comm.* **2006**, 2483-2485.

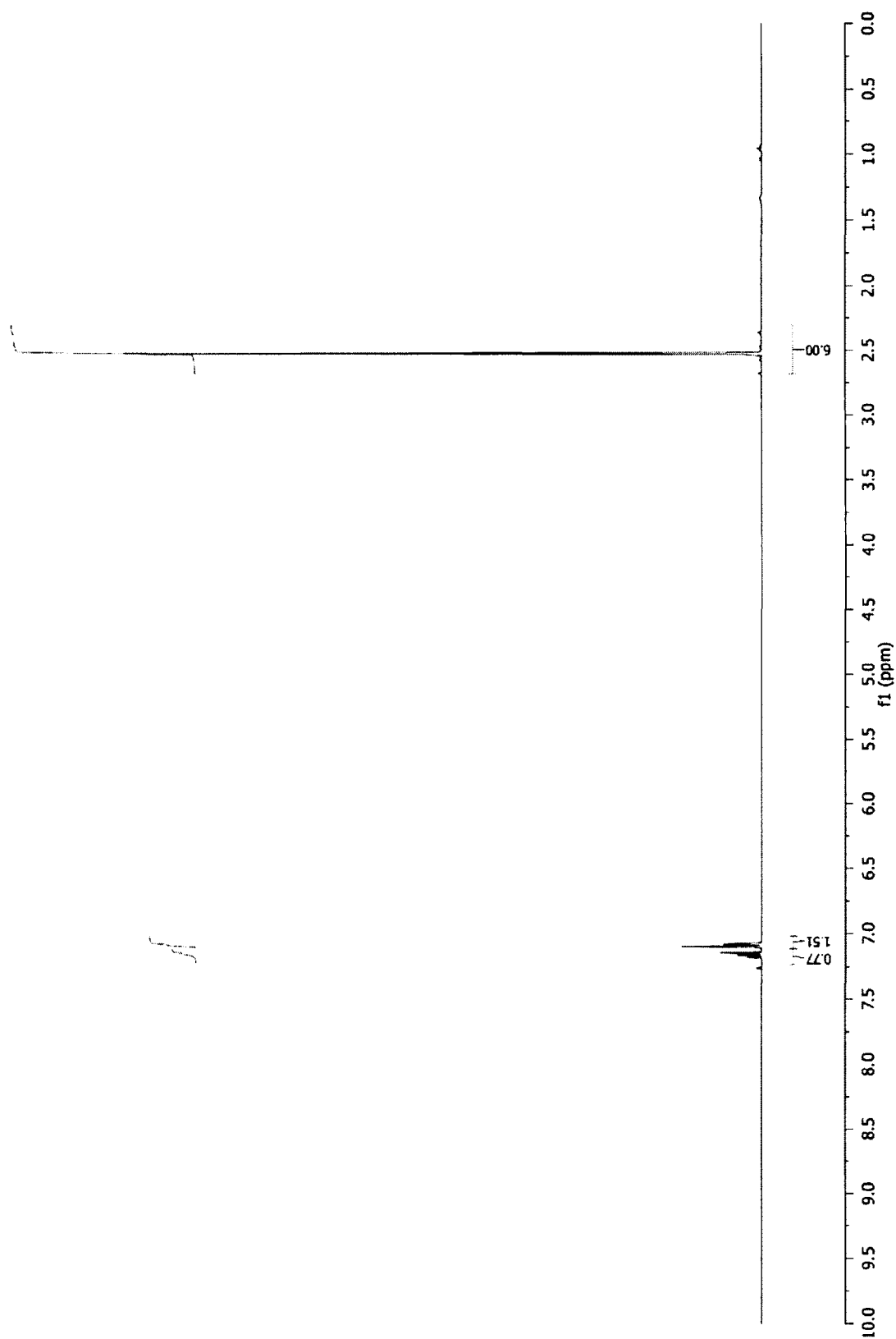
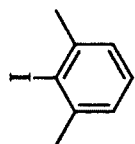
-
- ²³ Helmcehn, G. ; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.***2000**, 33, 336-345.
- ²⁴ Bélanger, É.; Pouliot, M.-F.; Paquin, J.-F. *Org. Lett.***2009**, 11, 2201-2204.
- ²⁵ Takemiya, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.***2006**, 128, 6048, 6043.
- ²⁶ Baik, W.; Luan, W.; Lee, H. J.; Yoon, C. H.; Koo, S.; Kim, B. H. *Can. J. Chem.***2005**, 83, 213-219.
- ²⁷ Courchay, F. C.; Sworen, J. C.; Ghiviriga, I.; Abboud, K. A.; Wagener, K. B. *Organometallics***2005**, 25, 6074-6086.
- ²⁸ McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568-3571.
- ²⁹ Laurent, S.; Botteman, F.; Vander Elst, L.; Muller, R. N. *MAGMA***2004**, 16, 235-245.
- ³⁰ Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Faucher, A.-M.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.***1997**, 62, 3375-3389.
- ³¹ Molécule synthétisée par Audrey-Anne Guilbault.
- ³² Purser, S. ; Moore, P. R. ; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320-330.
- ³³ Quideau, S.; Lyvinec, G.; Margeurit, M.; Bathany, K.; Ozanne-Beaudenon, A.; Buffeteau, T.; Cavagnat, D.; Chénédé, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4605-4609.
- ³⁴ Terada, M. *Chem. Comm.* **2008**, 4091-4112 et références citées.
- ³⁵ Terada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, 83, 101-119 et références citées.
- ³⁶ Le pK_a du diéthyl phosphate est de 1.39. L. D. Quin, *A guide to organophosphorus chemistry*, Wiley, New York, **2000**, chap.5.
- ³⁷ Brunel, J. M. *Chem. Rev.***2005**, 105, 857-897 et références citées.
- ³⁸ Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.***2006**, 45, 3909-3912 et références citées.
- ³⁹ Amey, R. L.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.***1979**, 44, 1779-1784.
- ⁴⁰ Niedermann, K.; Welch, J.M.; Koller, R.; Cvengroš, J.; Santschi, N.; Battaglia, P. Togni, A. *Tetrahedron***2010**, 66, 5753-5761.
- ⁴¹ Li, X.-Q.; Zhang, C. *Synlett* **2009**, 7, 1163-1169.
- ⁴² Legault, C. Y.; Prevost, J. *Acta Cryst.***2012**, E68, o1238.
- ⁴³ Ochiai, M.; Sueda, T.; Miyamoto, K.; Kiprof, P.; Zhdankin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8203-8206 .
- ⁴⁴ Les réactions effectuées lors du chapitre 1 n'étaient pas à l'abri de la lumière. Toutes celles rapportées du chapitre 2 l'étaient.
- ⁴⁵ Tsang, W. C. P.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Organometallics***2001**, 20, 5668-5669.
- ⁴⁶ Evans, C. G.; Gestwicki, J. E. *Org. Lett.***2009**, 11, 2957-2959.

-
- ⁴⁷ Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; La, D. S.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251-8259.
- ⁴⁸ Gribkov, D. V.; Hultzs, K. C.; Hampel, F. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4796-4810.
- ⁴⁹ Koy, C.; Michalik, M.; Günther, O.; Fischer, C.; Tillack, A.; Baudish, H.; Kempe, R. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the related elements* **1999**, *152*, 203-228.
- ⁵⁰ Klusmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett* **2010**, *14*, 2189-2192.
- ⁵¹ Le pK_a est du $MeSO_3H$ est de -2.6 dans H_2O .
http://evans.harvard.edu/pdf/evans_pka_table.pdf consulté le 2012-01-10.
- ⁵² Bellucci, G.; Ingrosso, G.; Marioni, F.; Mastroilli, E.; Morelli, I. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2562-2565.
- ⁵³ Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 3043-3056
- ⁵⁴ Schmitz, E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1963**, *2*, 83-130.
- ⁵⁵ Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5703-5742.
- ⁵⁶ Davis, F. A.; Chen, B.-C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919-934.
- ⁵⁷ Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187-1201.
- ⁵⁸ Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186-8195.
- ⁵⁹ Liu, M. T. H. *Chemistry of diazirines* CRC press, USA, 1987, 127 pages.
- ⁶⁰ Schmitz, E. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1979**, *24*, 63-107.
- ⁶¹ Likhovorik, I. R. Tae, E. L.; Ventre, C.; Platz, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 795-796.
- ⁶² Paget, C. J.; Davis, C. S. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 626-628.
- ⁶³ Schmitz, E.; Ohme, R. *Org. Syn.* **1973**, 897-901.
- ⁶⁴ Bradley, G. F.; Evans, W. B. L.; Stevens, I. R. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1214-1220.
- ⁶⁵ a) E. Schmitz; Ohme, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2166-2173. b) E. Schmitz; Ohme, R. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 795-802. c) E. Schmitz; Ohme, R. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 220-221.
- ⁶⁶ Schlosser, M. *Organometallics in Synthesis: a manual* Wiley, **2002**, 1246 pages.
- ⁶⁷ Hugues, D. L.; Zhao, D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 228-233.
- ⁶⁸ Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251-10263.
- ⁶⁹ Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621-6622.
- ⁷⁰ Adedapo, A.; Benyunes, S. A.; Chaloner, P. A.; Claver, C.; Hitchcock, P. B. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *2*, 241-247.
- ⁷¹ Hashimoto, T.; Kimura, H.; Kawamata, Y.; Maruoka, K. *Nature Chemistry* **2011**, *3*, 642-646.

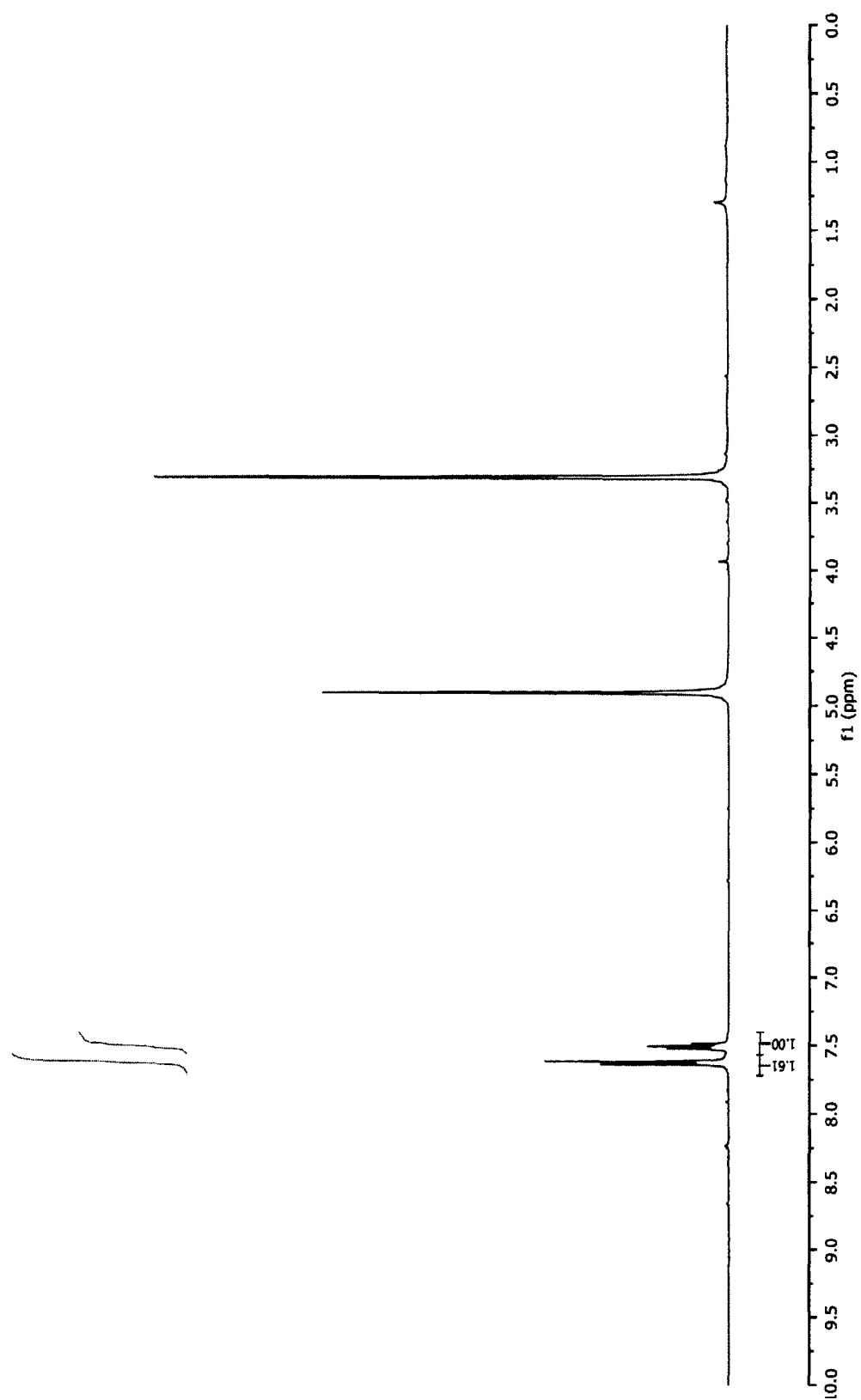
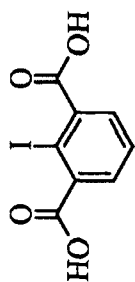
-
- ⁷²Koptelov, Y. B.; Saik, S. P.; Molchanov, A. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 537-546
- ⁷³Jones, R. C. F.; Hollis, S. J.; Iley, J. N. *Arkivoc* **2007**, v, 152-166.
- ⁷⁴Capretto, D. A.; Brouwer, C.; Poor, C. B.; He, C. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5842-5845.
- ⁷⁵Zhdankin, V. V.; Koposov, A. Y.; Litvinov, D. N.; Ferguson, M. J.; McDonald, R.; Luu, T.; Tykwinski, R. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6484-6491.
- ⁷⁶Nerz-Stormes, M.; Thorton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 7, 2489-2498.
- ⁷⁷Rasser-Deloge, C.; Martinez-Fresneda, P.; Vaultier, M. *Bull. Chim. Fr.* **1992**, 129, 285-290.
- ⁷⁸Mellegaard, S. R.; Tunge, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8979-8981.
- ⁷⁹Okada, M.; Nukamura, Y.; Horikawa, H.; Inoue, T.; Tagushi, T. *Journal of Fluorine Chemistry* **1997**, 82, 157-161.
- ⁸⁰Larock, R. C.; Harrison, L. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4218-4227.
- ⁸¹Koy, C.; Michalik, M.; Günther, O.; Fischer, C.; Tillack, A.; Baudish, H.; Kempe, R. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the related elements* **1999**, 152, 203-228.
- ⁸²Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2865-2878.
- ⁸³Xiao, B.; Fu, Y.; Xu, J.; Gong, T.-J.; Dai, J.-J.; Yi, J.; Lui, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 468-469.
- ⁸⁴Hanato, M.; Ikeno, T.; Matsumara, T.; Torii, S.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1776-1780.
- ⁸⁵Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6756-6764.
- ⁸⁶Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9246-9247.
- ⁸⁷Zhou, L.; Tan, C. K.; Jiang, X.; Chen, F.; Yeung, Y.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15474-15476.
- ⁸⁸Uebel, J. J.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 4618-4623.
- ⁸⁹Mintas, M.; Mannschreck, A.; Klasinc, L. *Tetrahedron* **1981**, 37, 867-871.
- ⁹⁰Une caractérisation complète n'a pas pu être effectuée dû à l'instabilité du produit.
- ⁹¹Sun, K.; Liu, S.; Bec, P. M.; Driver, T. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1702-1706.
- ⁹²Stoermer, D.; Heathcook, C. H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 564-568.
- ⁹³Chen, J.; Hu, Y. *Synthetic Comm.* **2006**, 36, 1485-1494.

ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

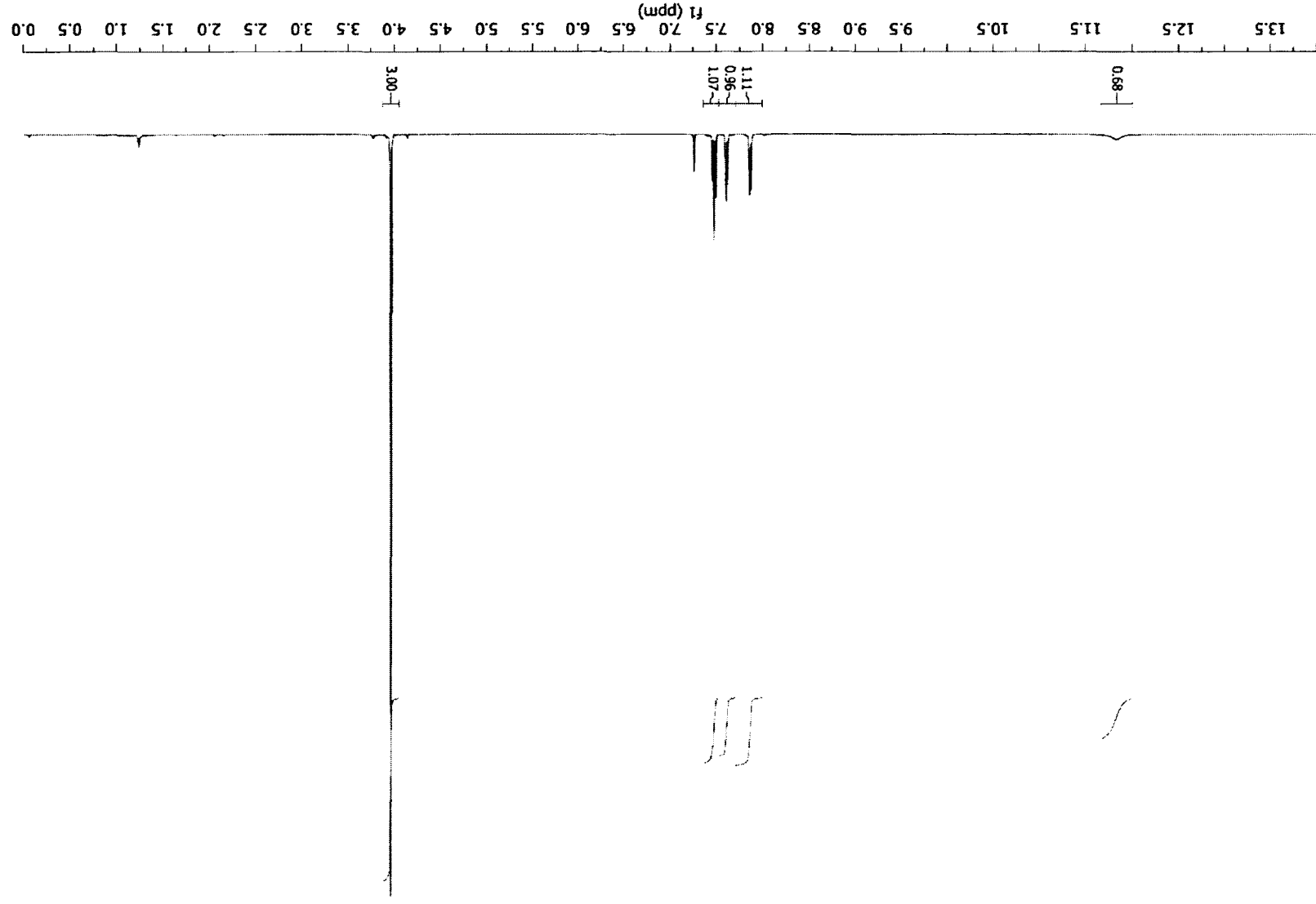
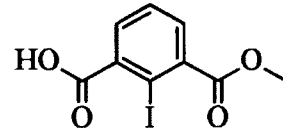
2,6-Diméthyliodobenzène (44)



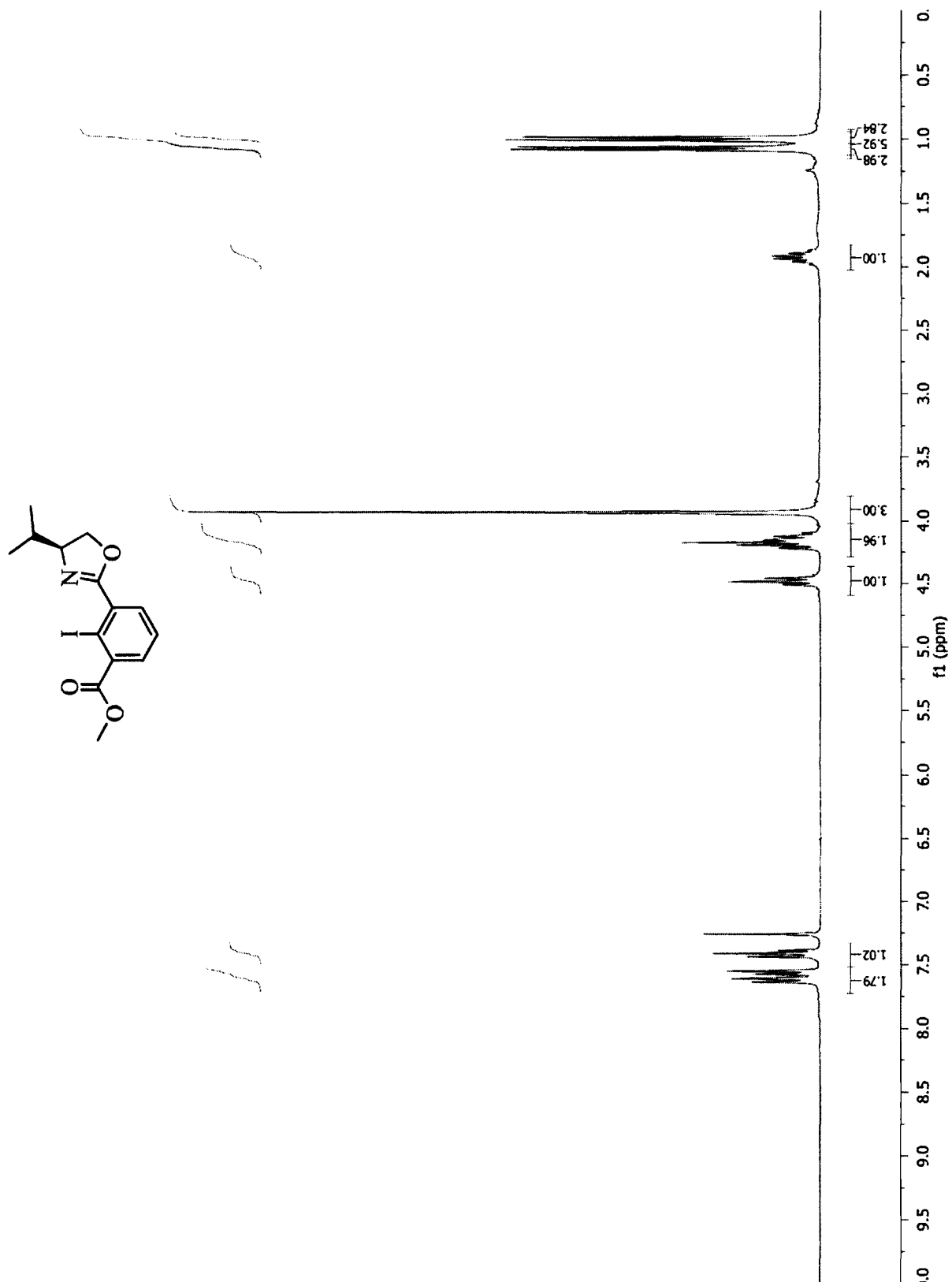
Acide 2-iodoisophtalique (45)



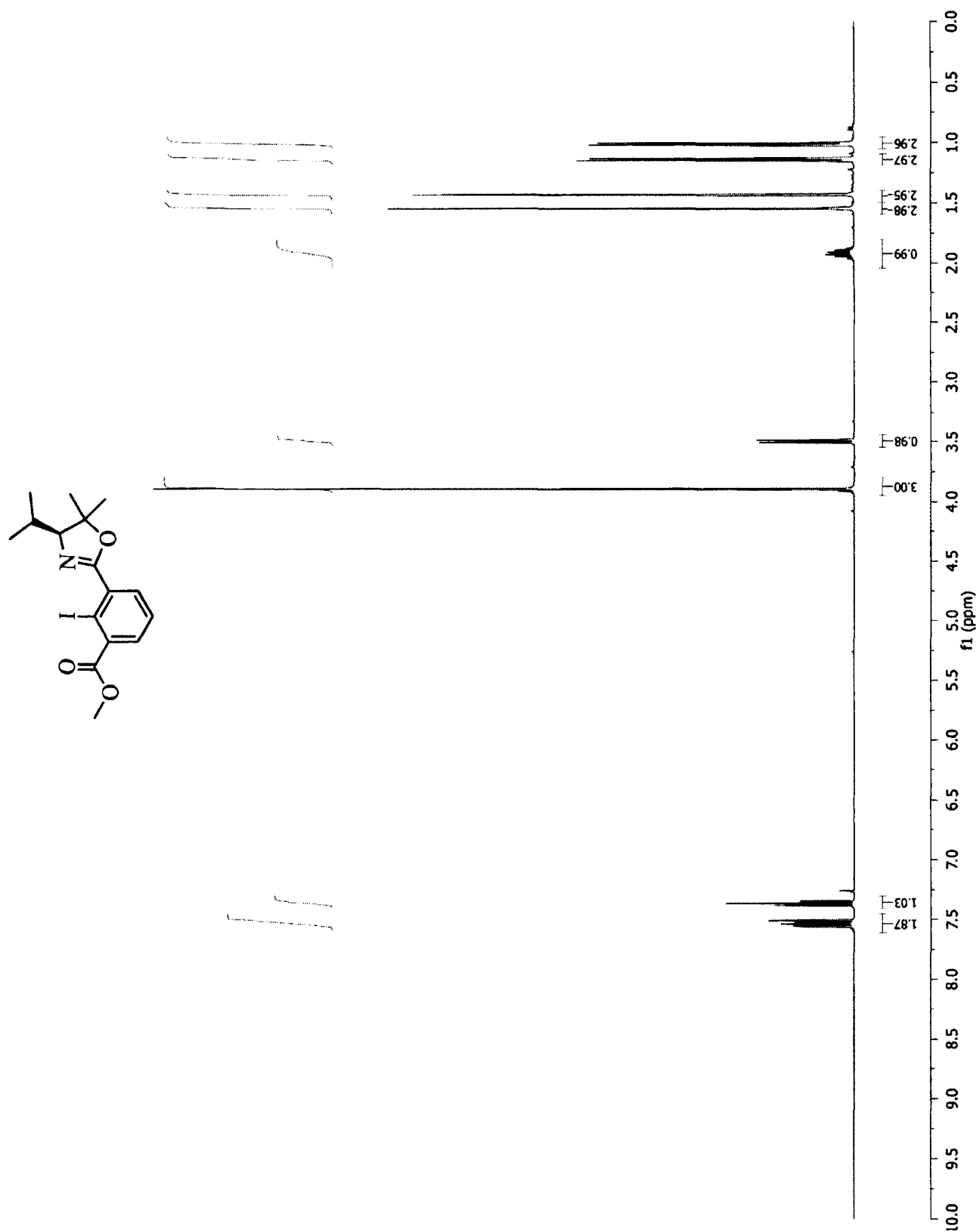
Acide 2-iodo-3-méthoxycarbonyl benzoïque (47)

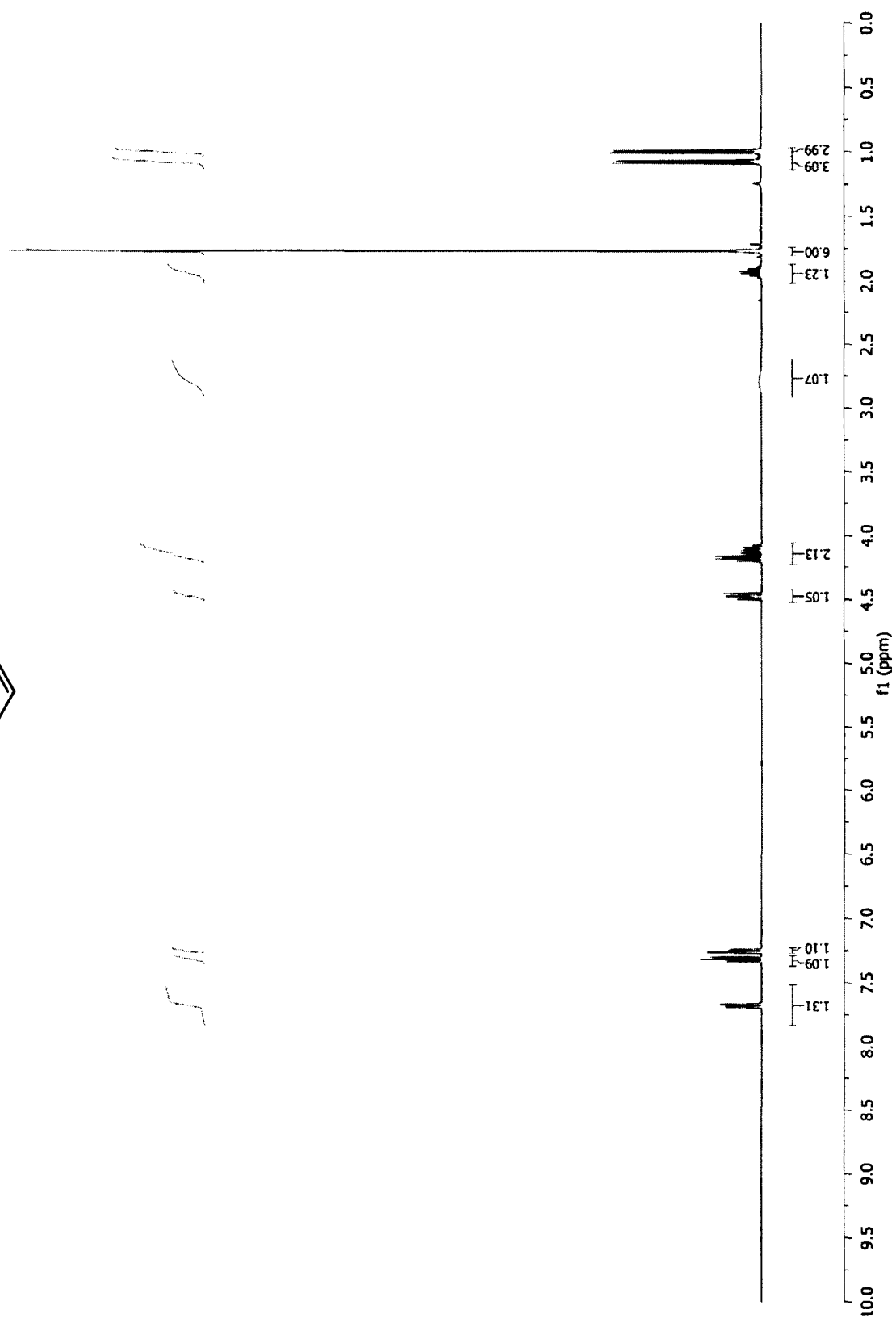


(S)-Benzoate de 2-iodo-3-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl) de méthyle (54)

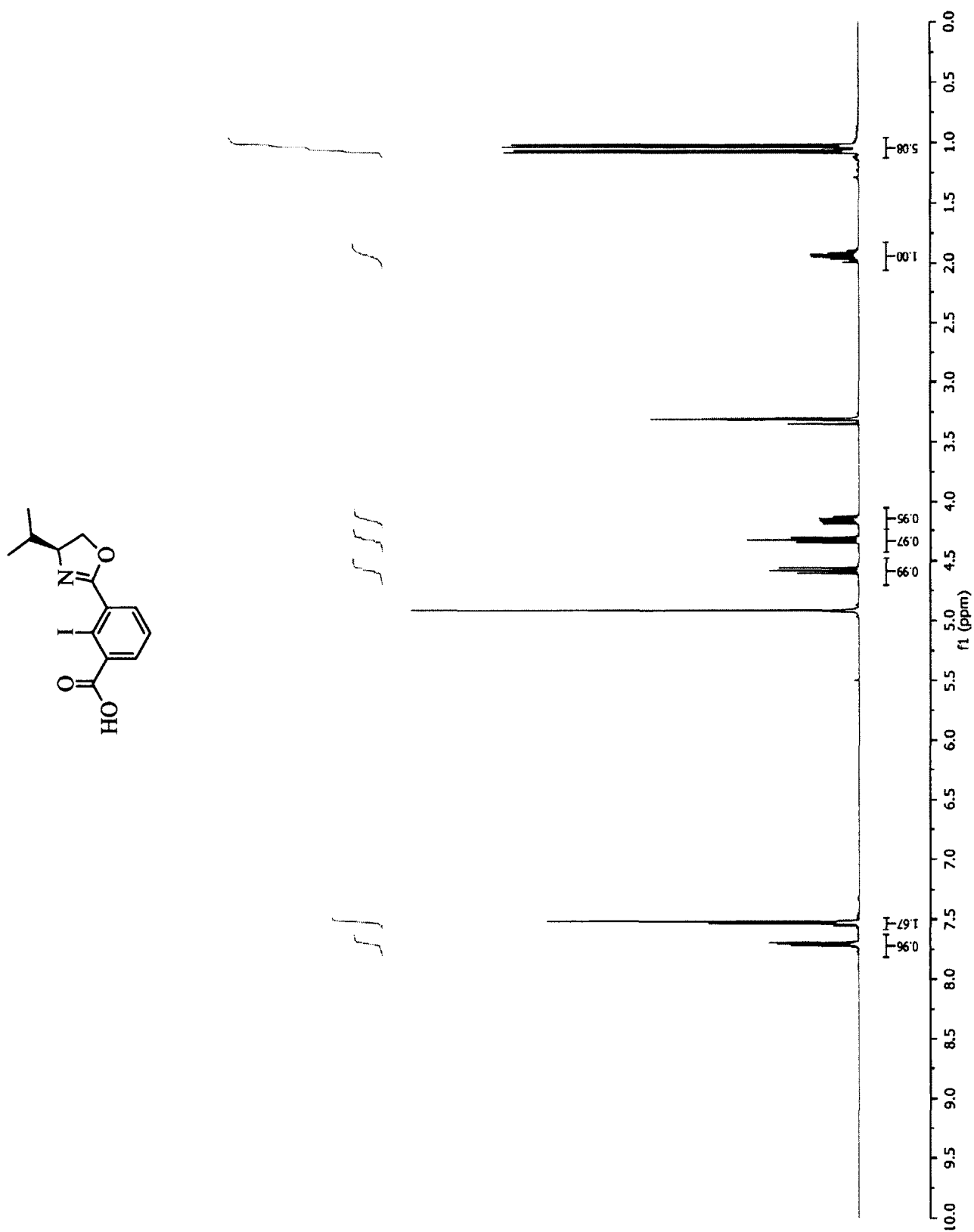


(S)-Benzoate de 2-iodo-3-(4-isopropyl-5,5-diméthyle-4,5-dihydrooxazol-2-yl) de méthyle (55)

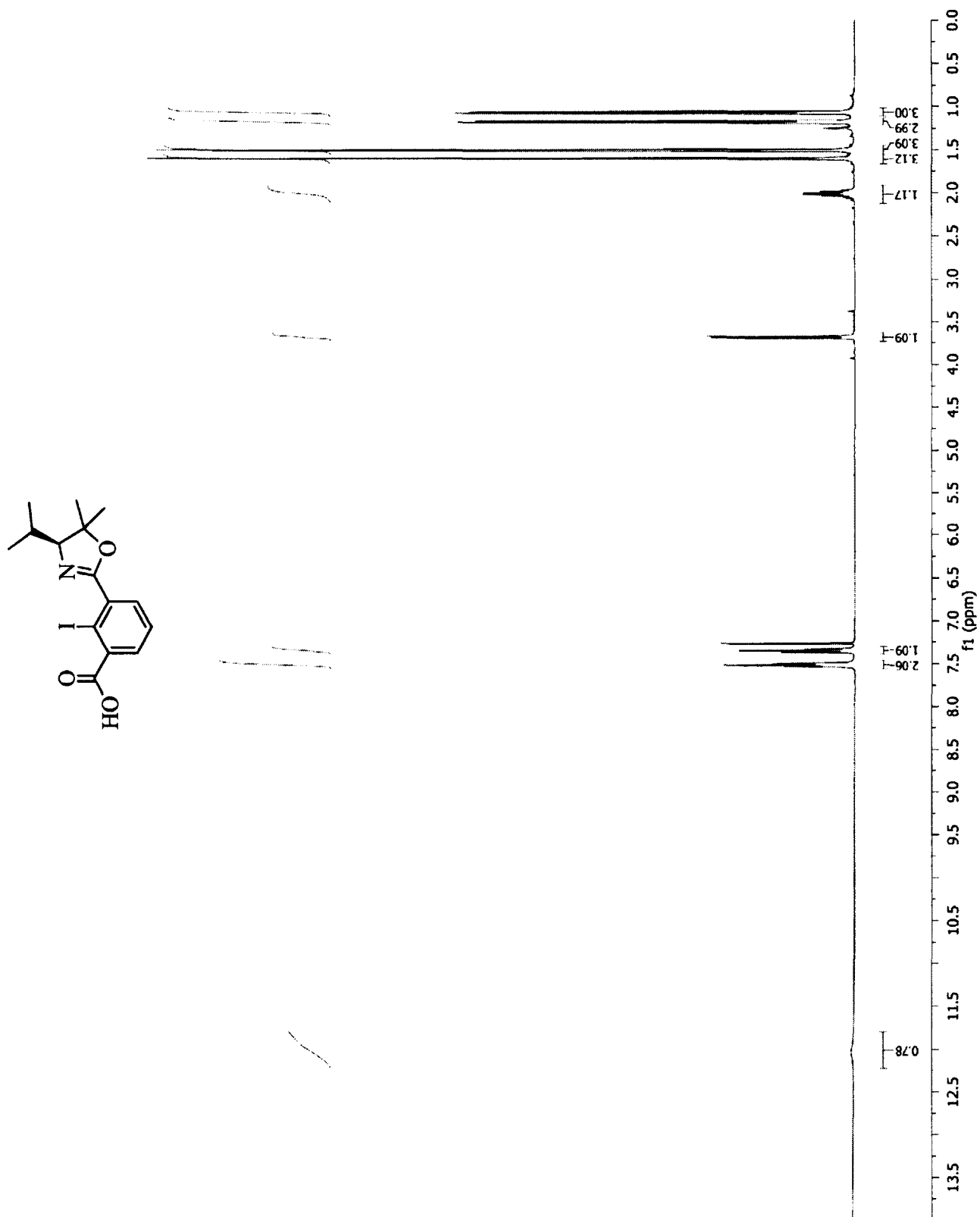


CC(C)[C@H](COC(=O)c1cc(C(C)(C)O)c(I)cc1)N

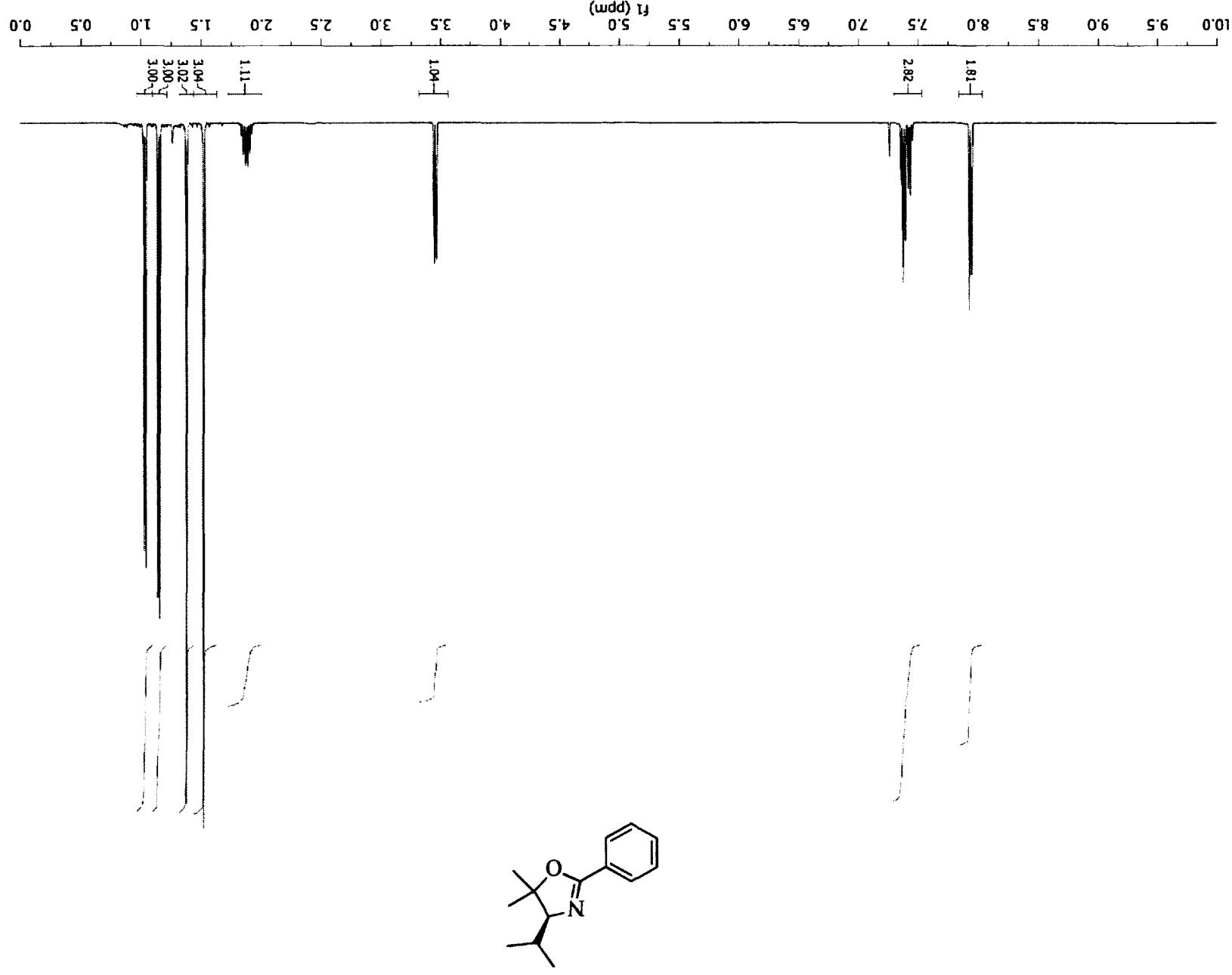
(S)-Acide 2-iodo-3-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl) benzoïque (35)



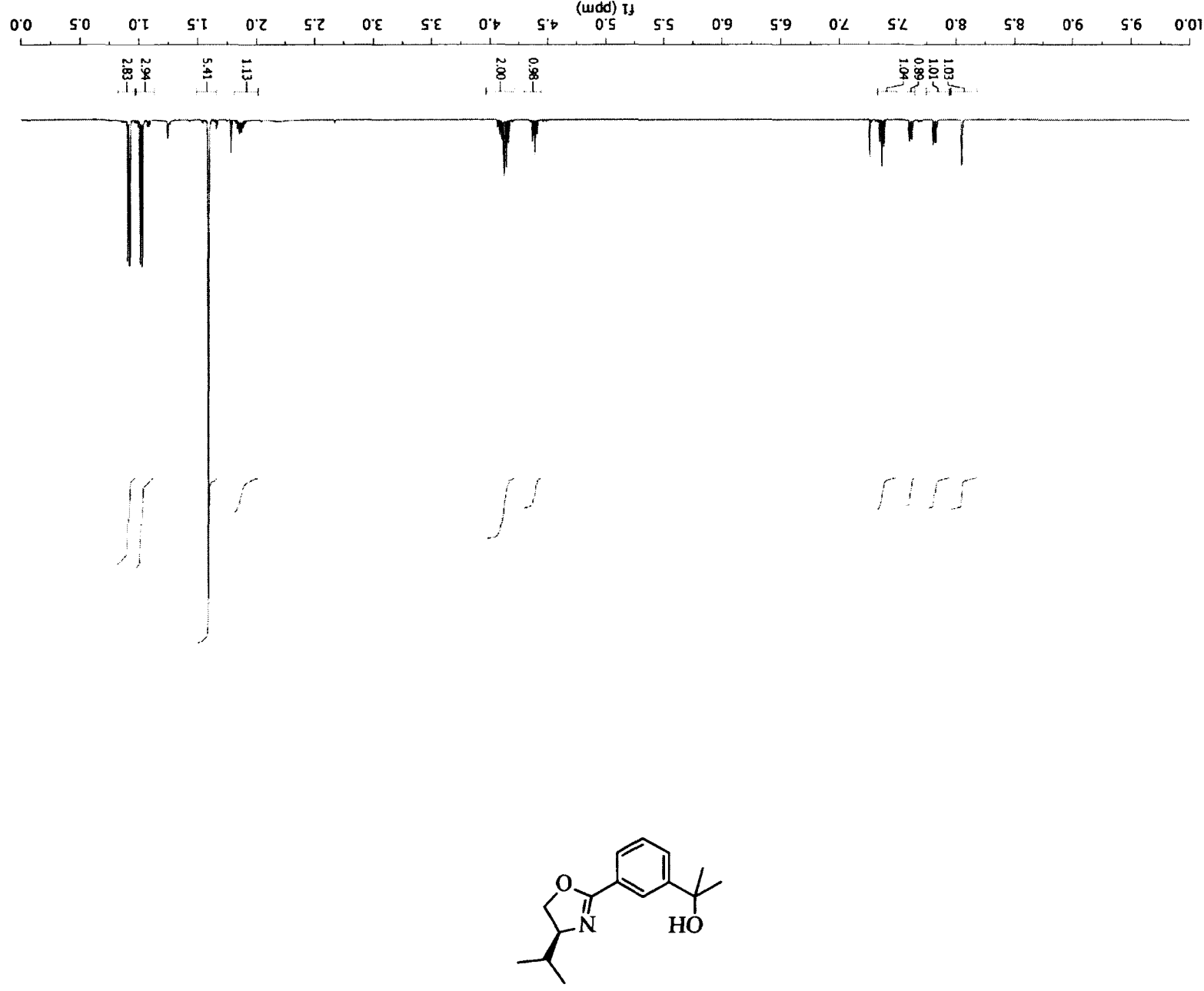
(S)-Acide 2-iodo-3-(4-isopropyl-5,5-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl) benzoïque (36)



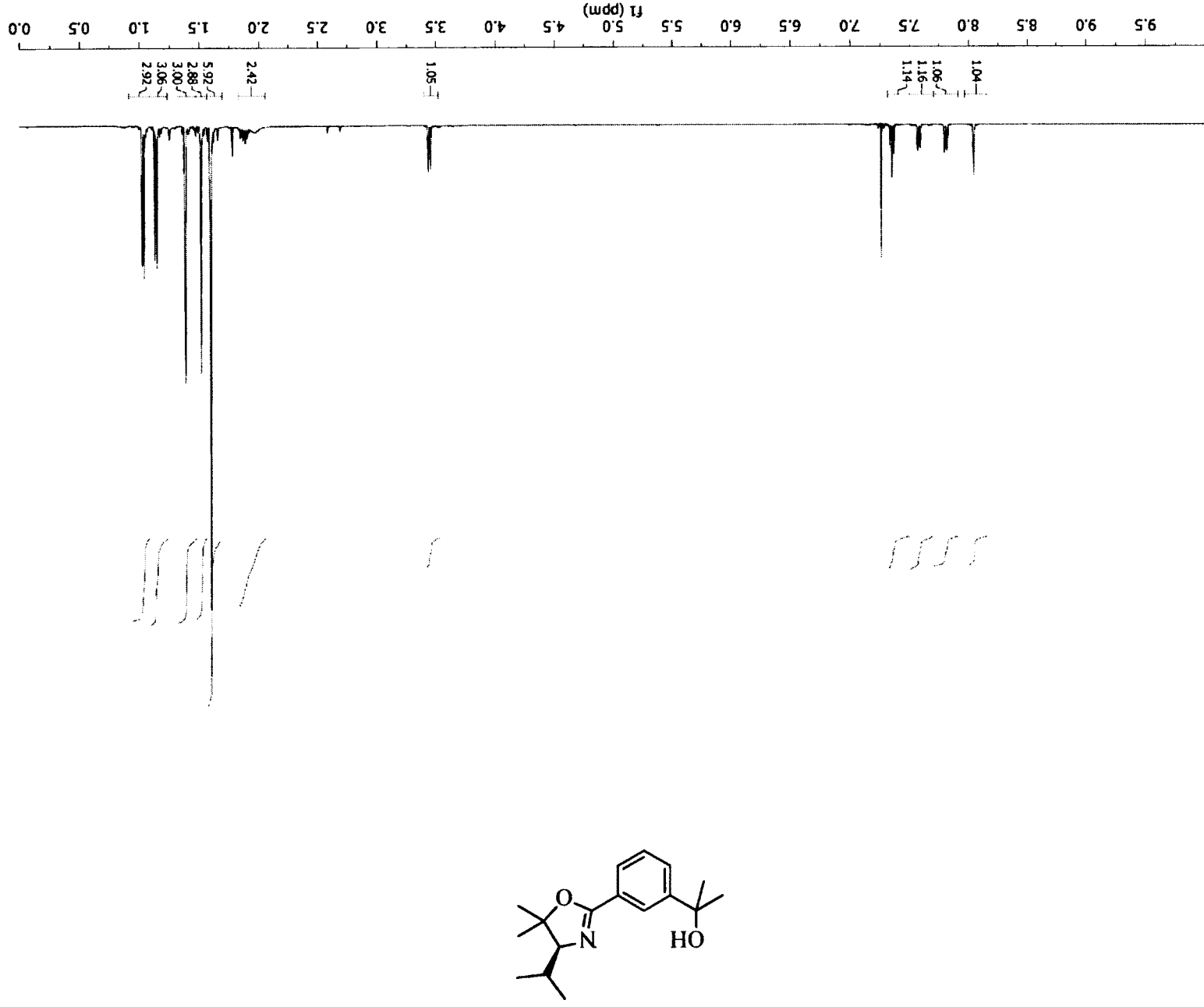
(S)-(4-Isopropyl-5,5-diméthyl-2-phényl-4,5-dihydrooxazole (59)



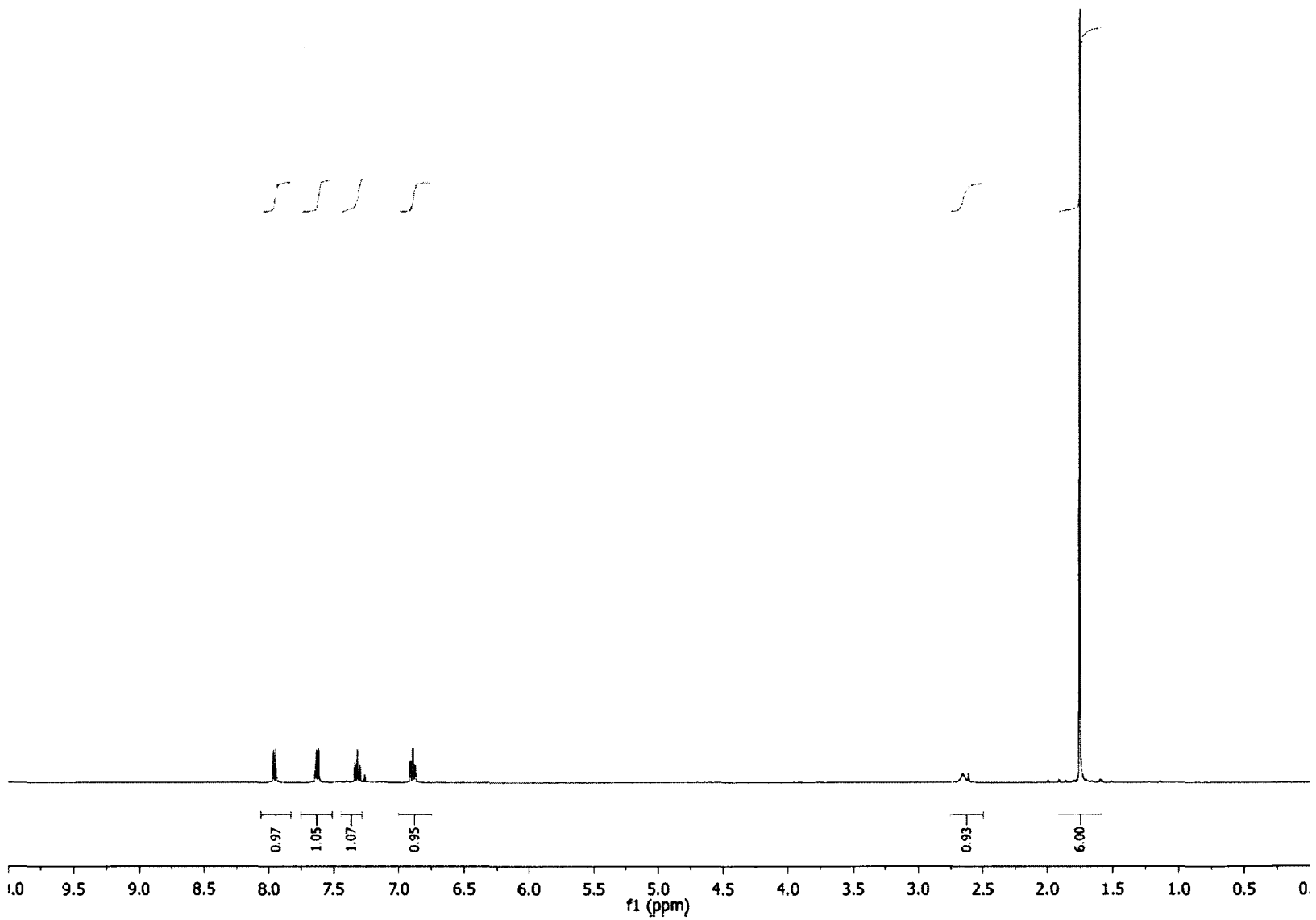
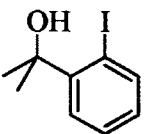
(S)-2-(3-(4-Isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phényl) propan-2-ol (60)



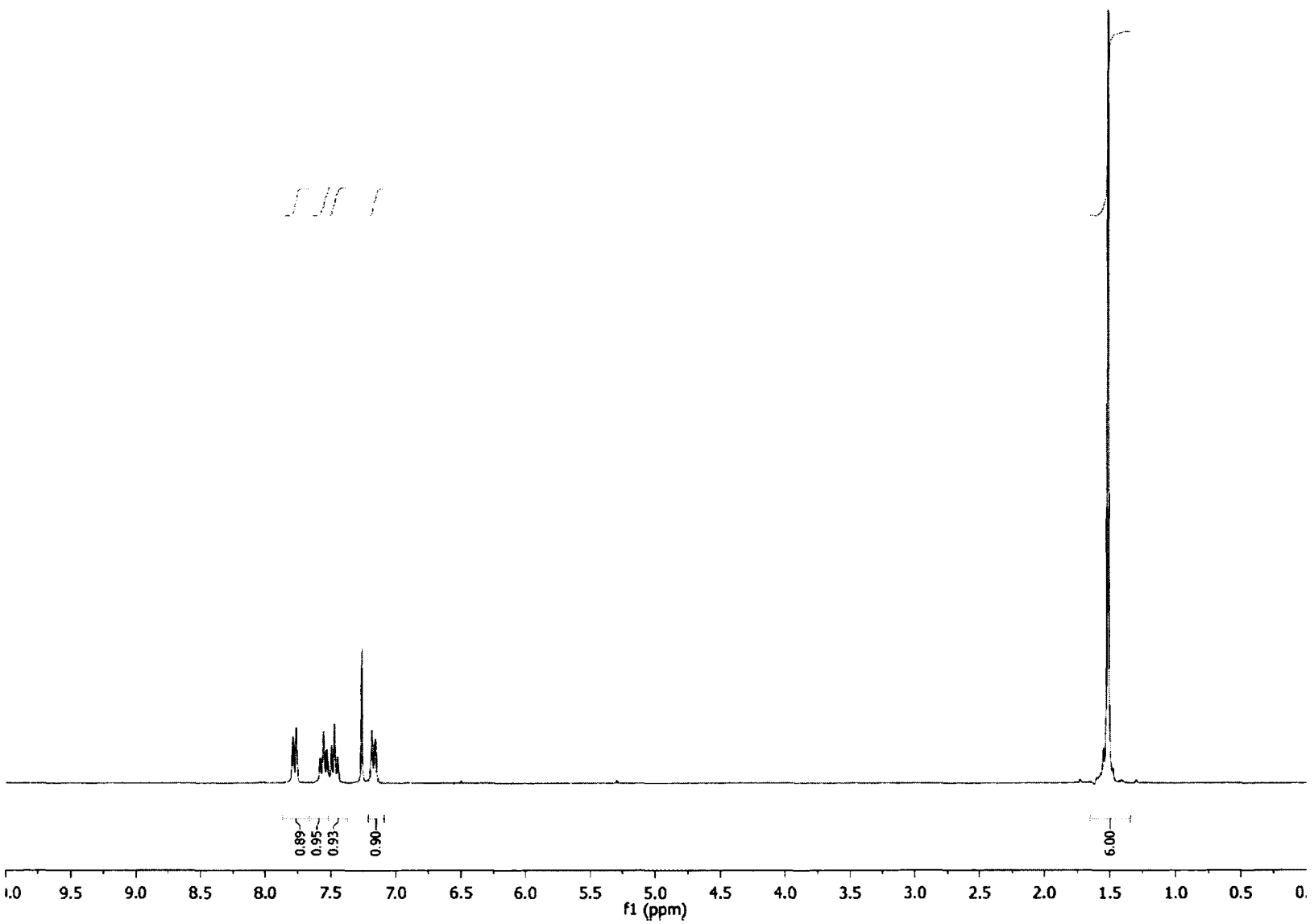
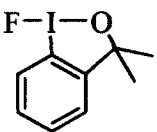
(S)-2-(3-(4-Isopropyl-5,5-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phényl) propan-2-ol (61)



2-(2-Iodophényl)-propan-2-ol (26)



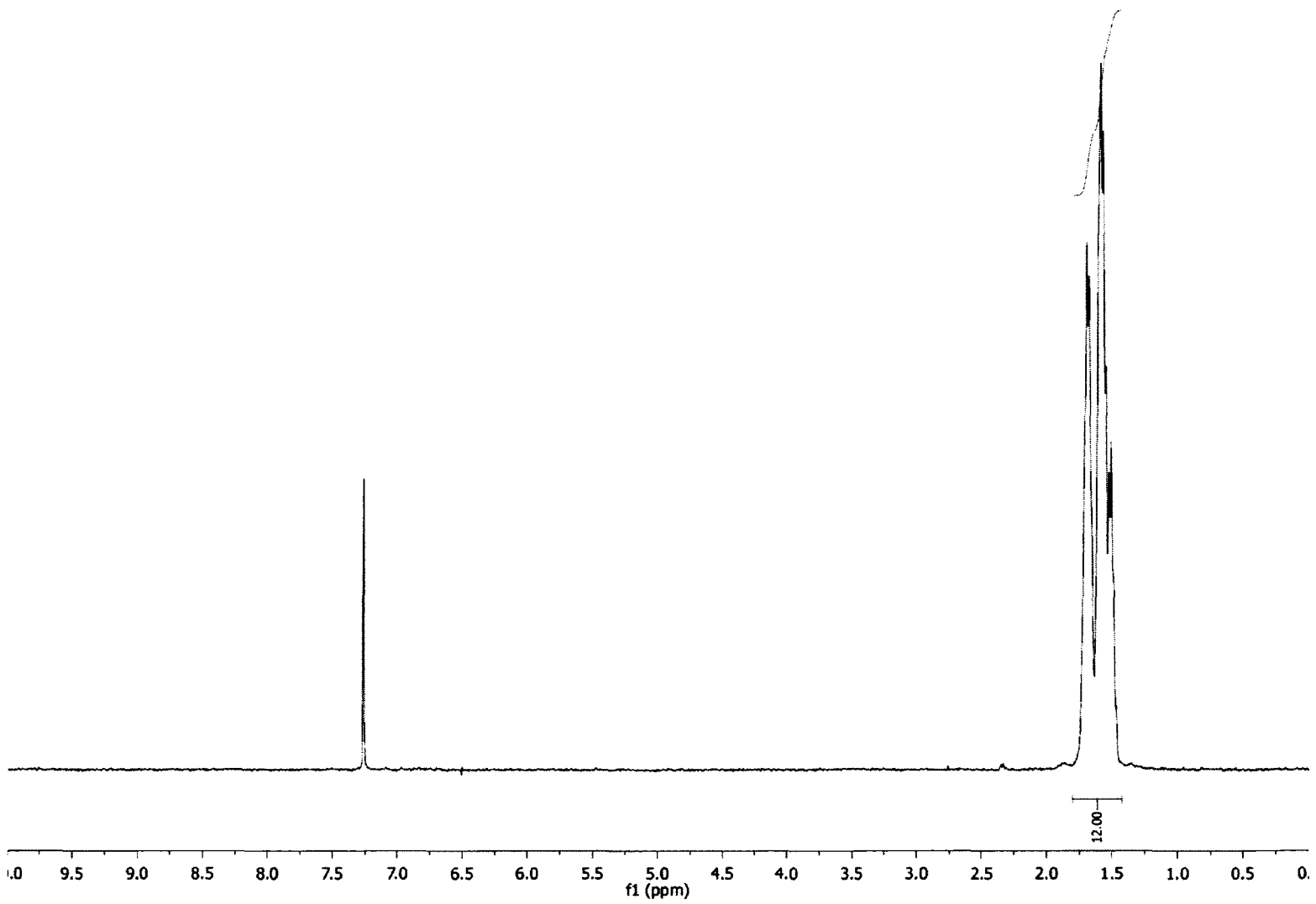
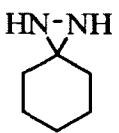
1-Fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-1λ³-benzod[1,2]iodoxole (70)



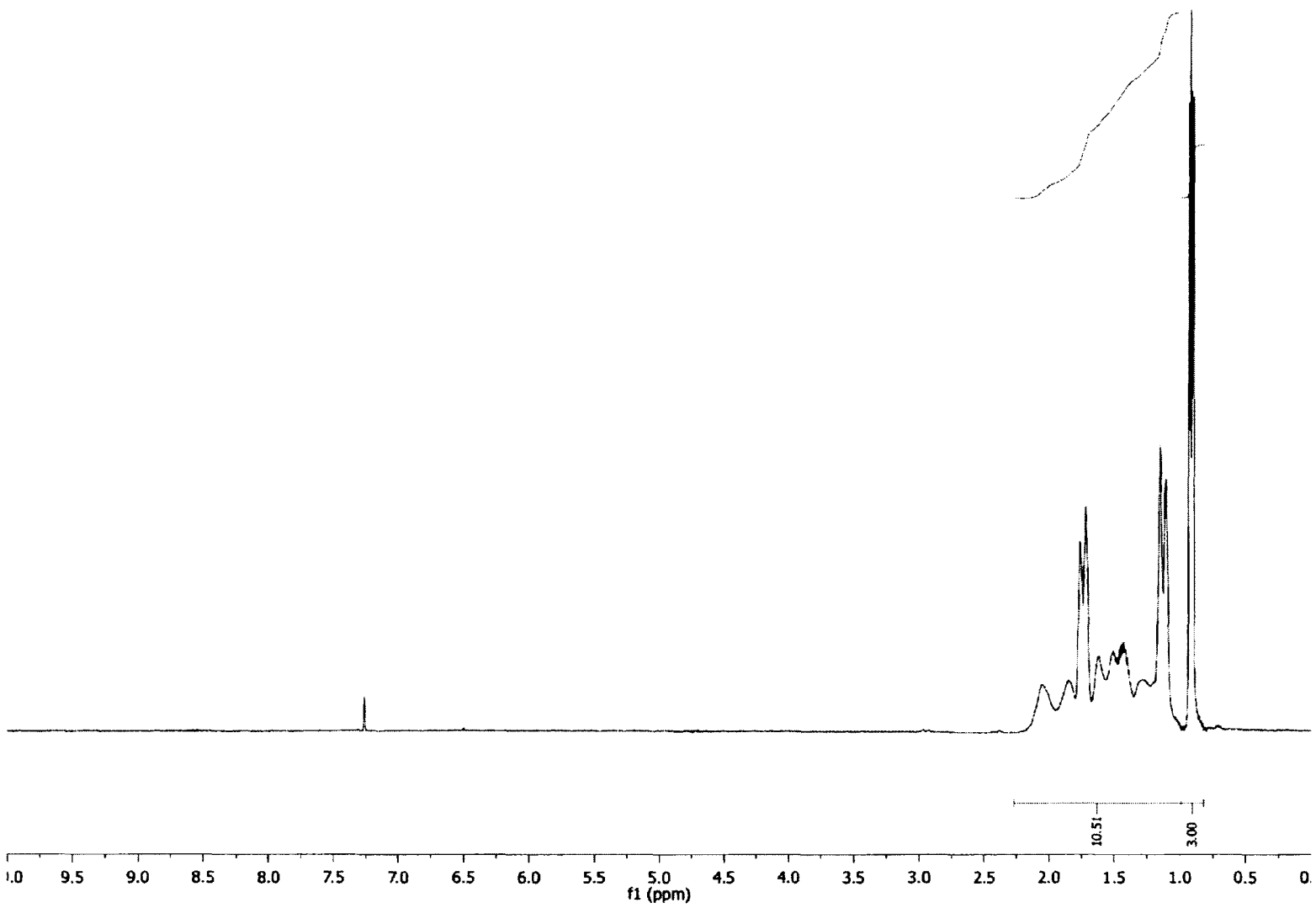
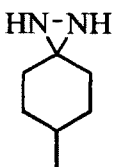
1,1-Sulfate-bis(3,3-diméthyl-1,3-dihydro-1 λ^3 -benzo[d][1,2]iodoxole) (69)



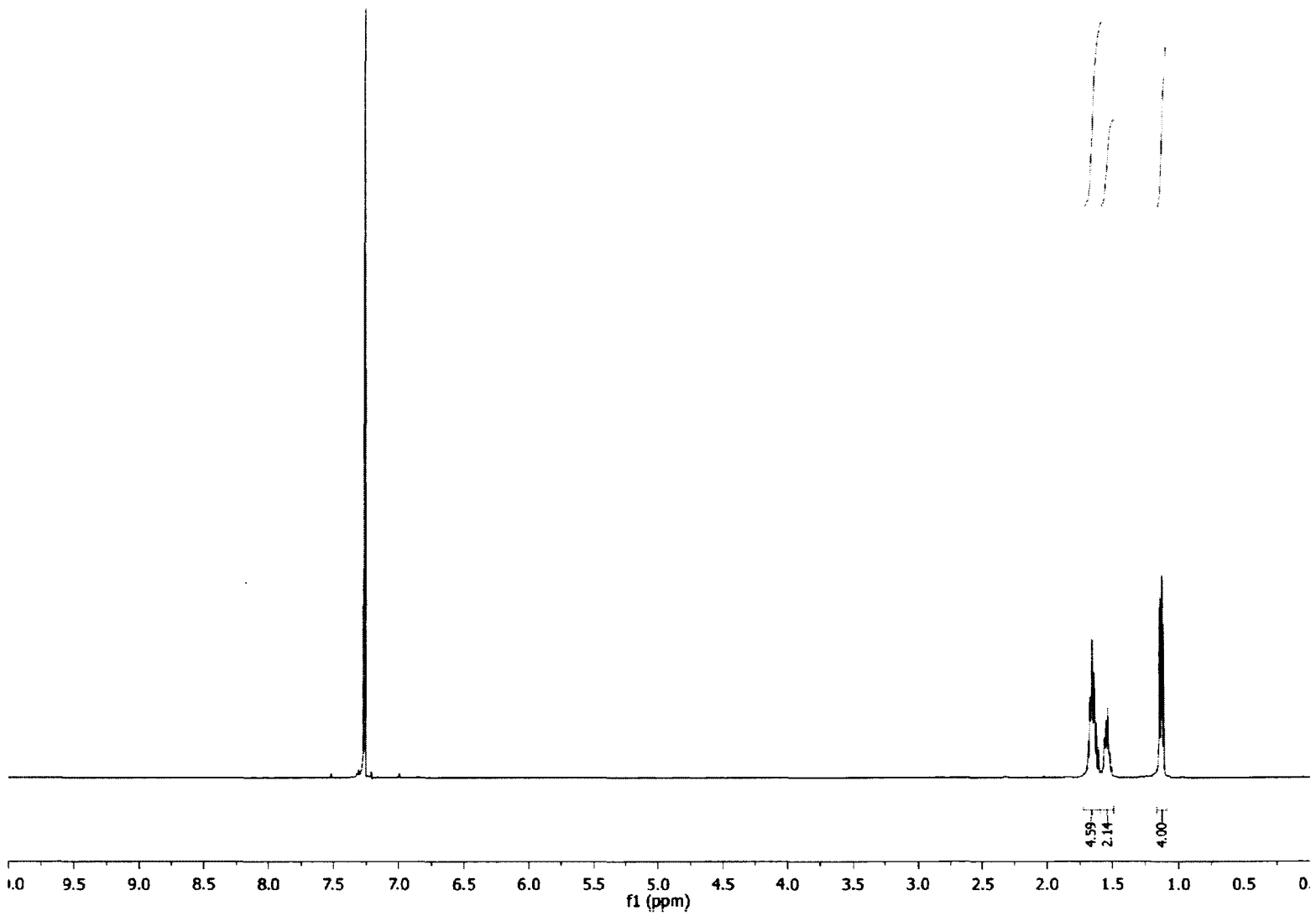
1,2-Diazaspiro[2.5]octane (100)



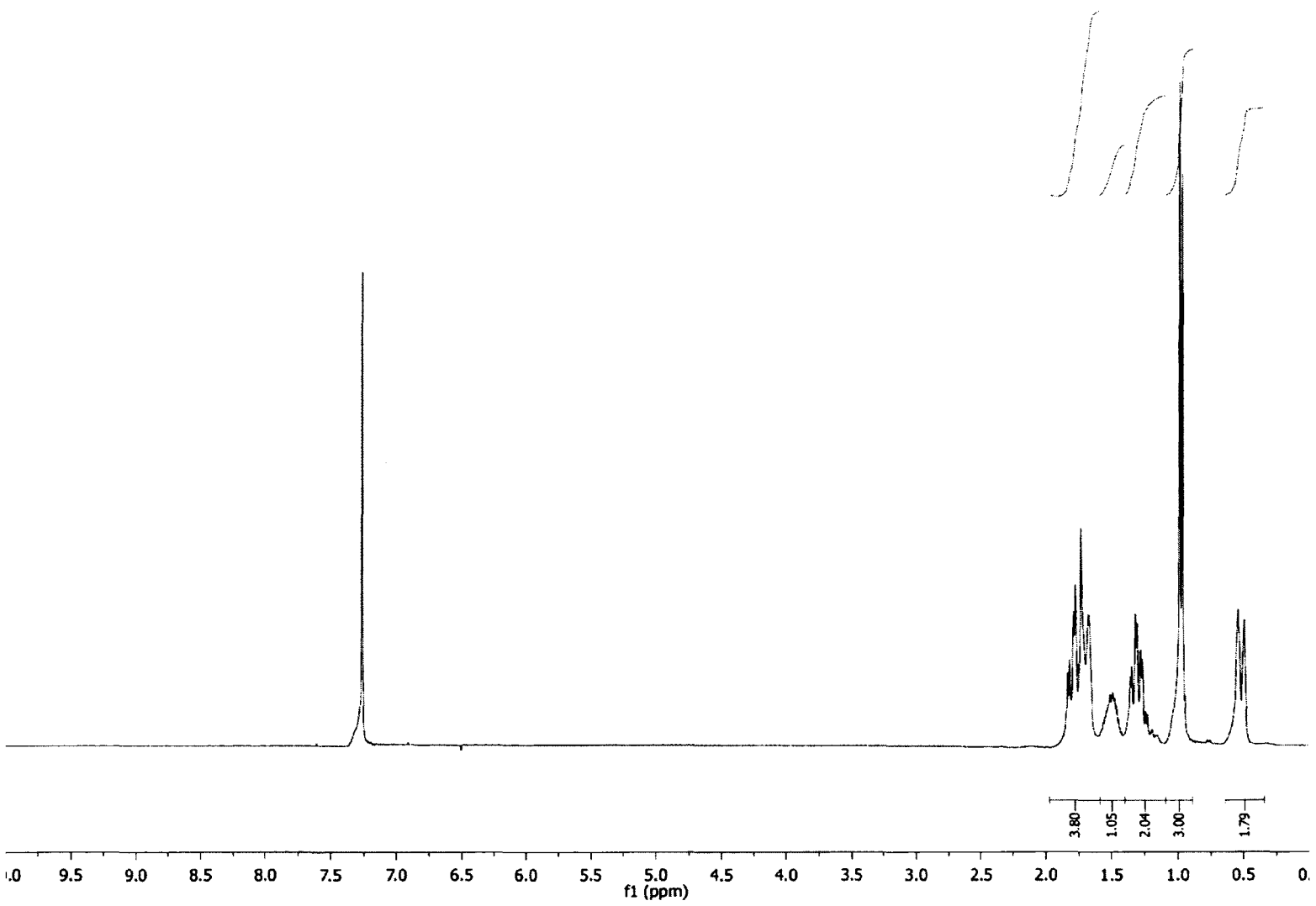
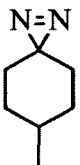
1,2-Diaza-6-méthylspiro[2.5]octane (102)



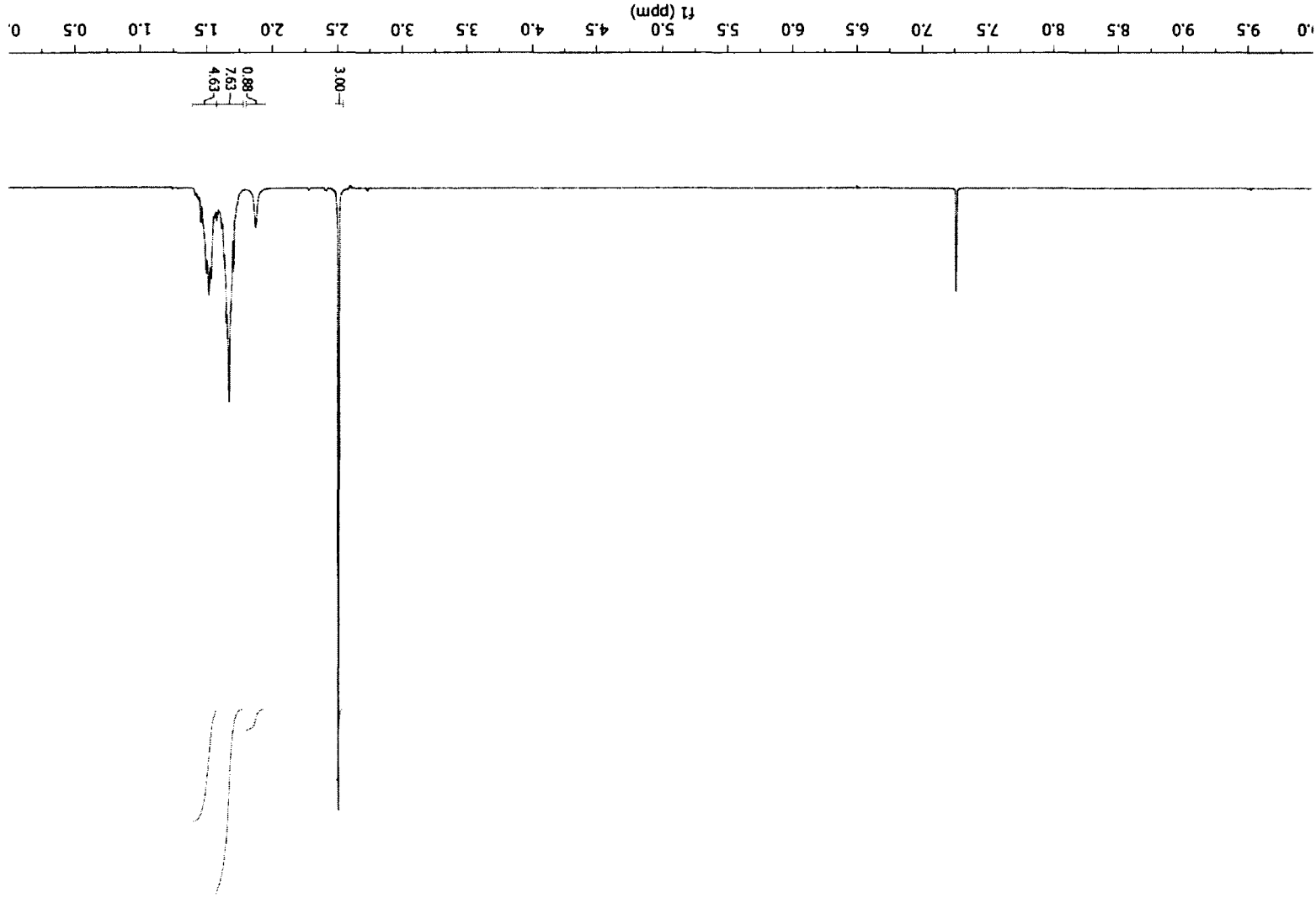
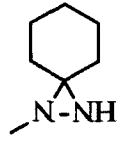
1,2-Diazaspiro[2.5]oct-1-ène (103)



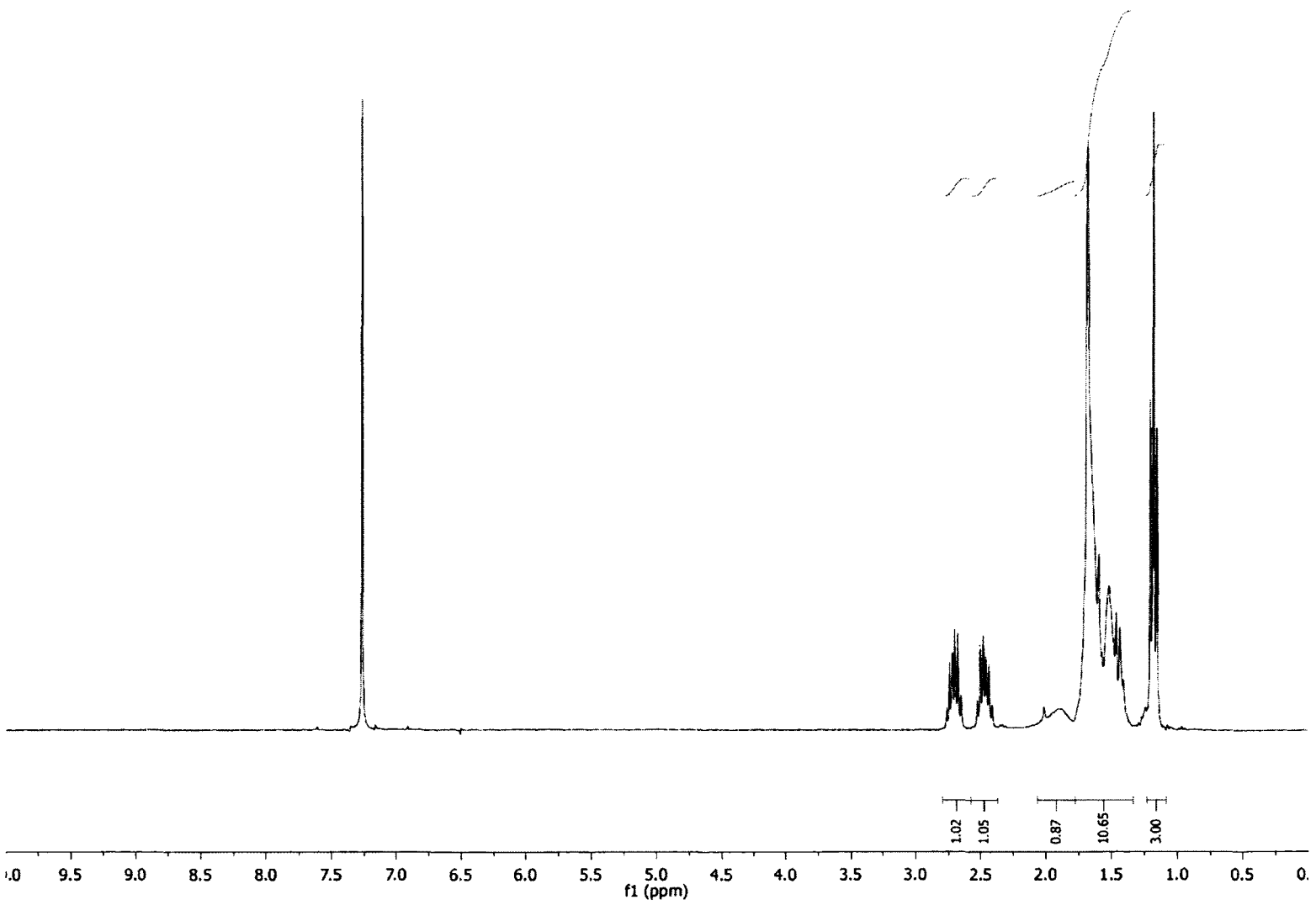
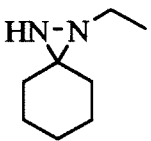
1,2-Diaza-6-méthyl-spiro[2.5]oct-1-ène (104)



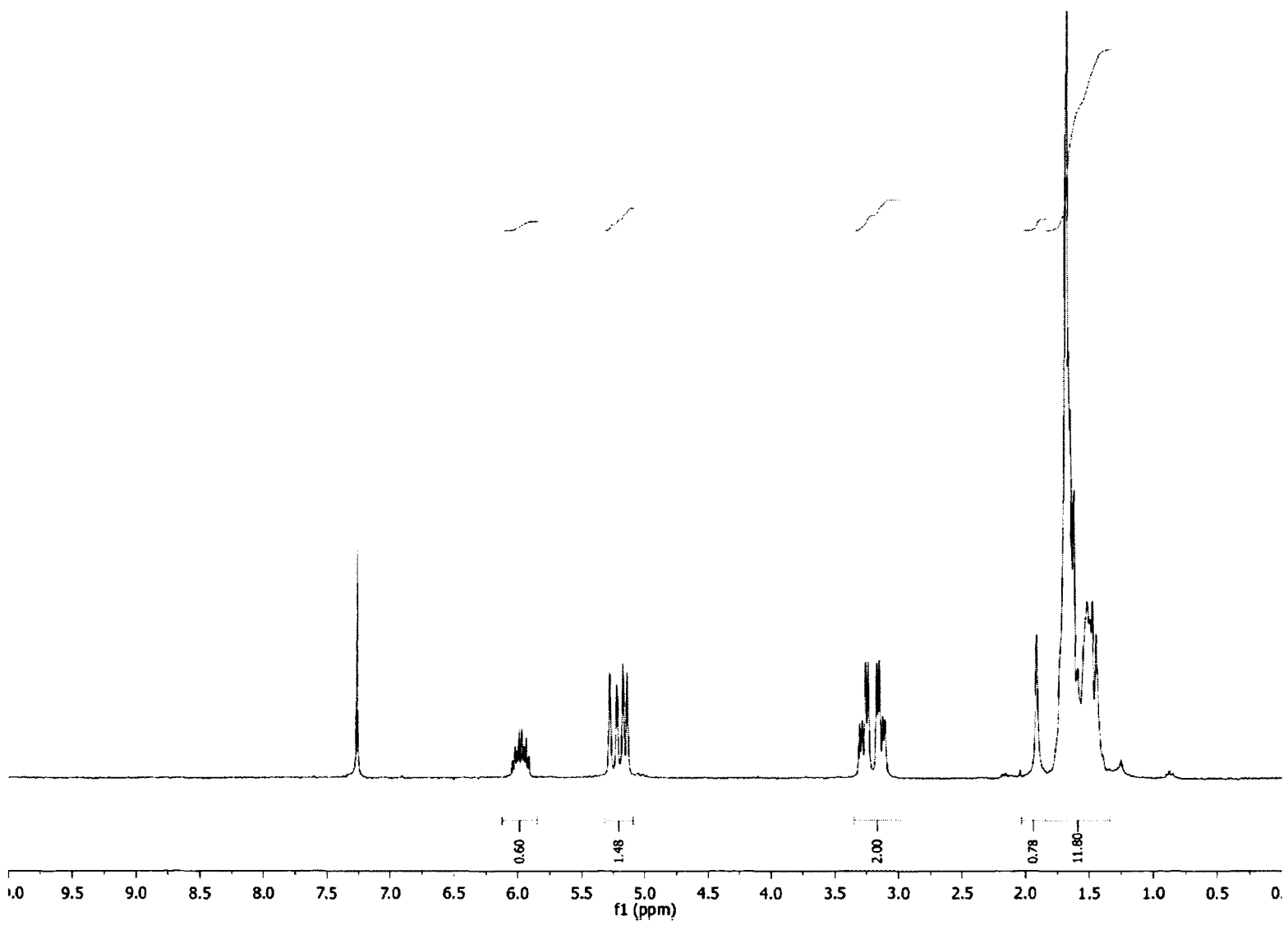
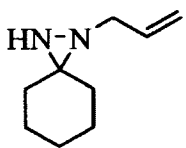
1-Méthyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (105)



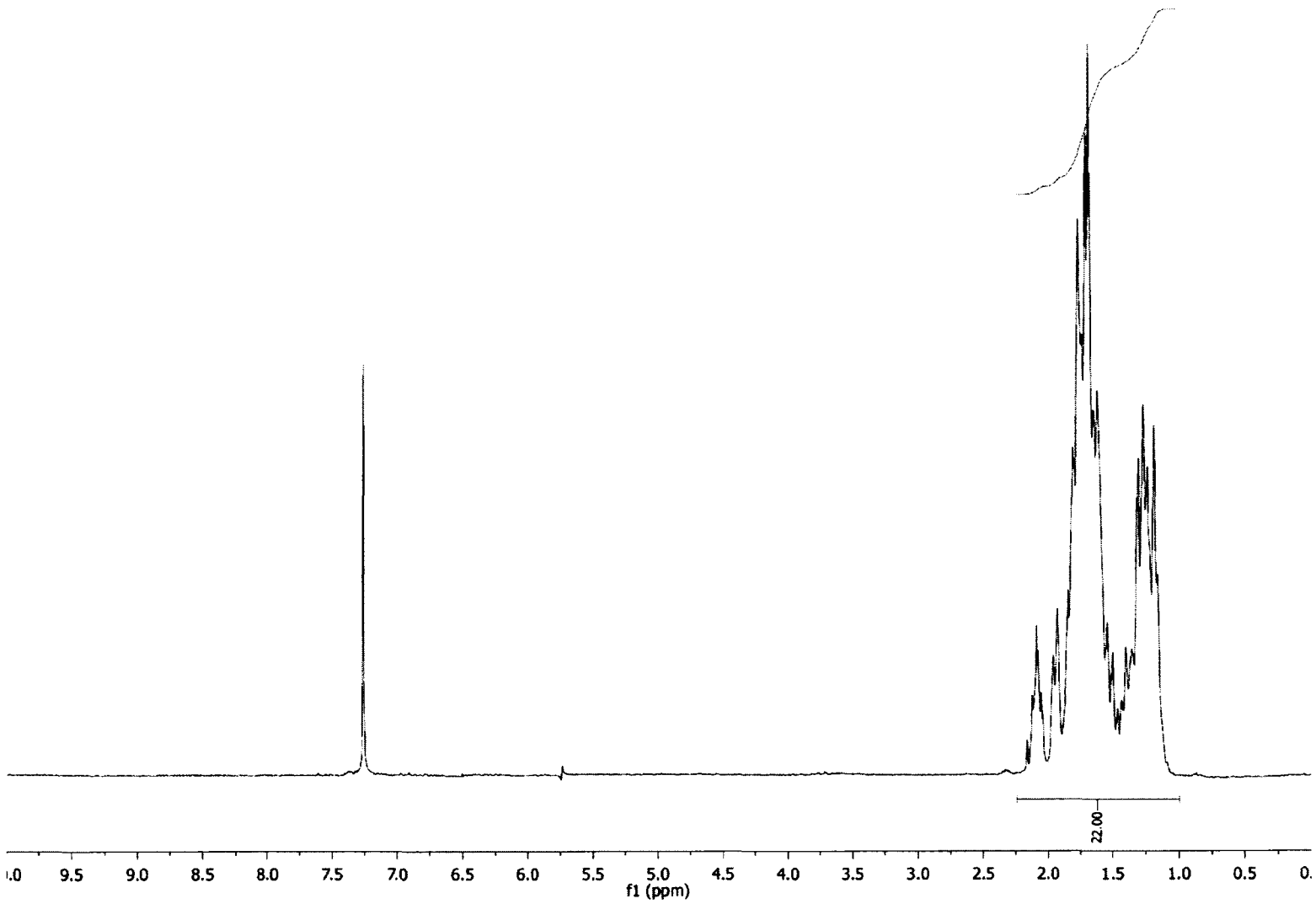
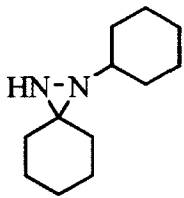
1-Éthyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (106)



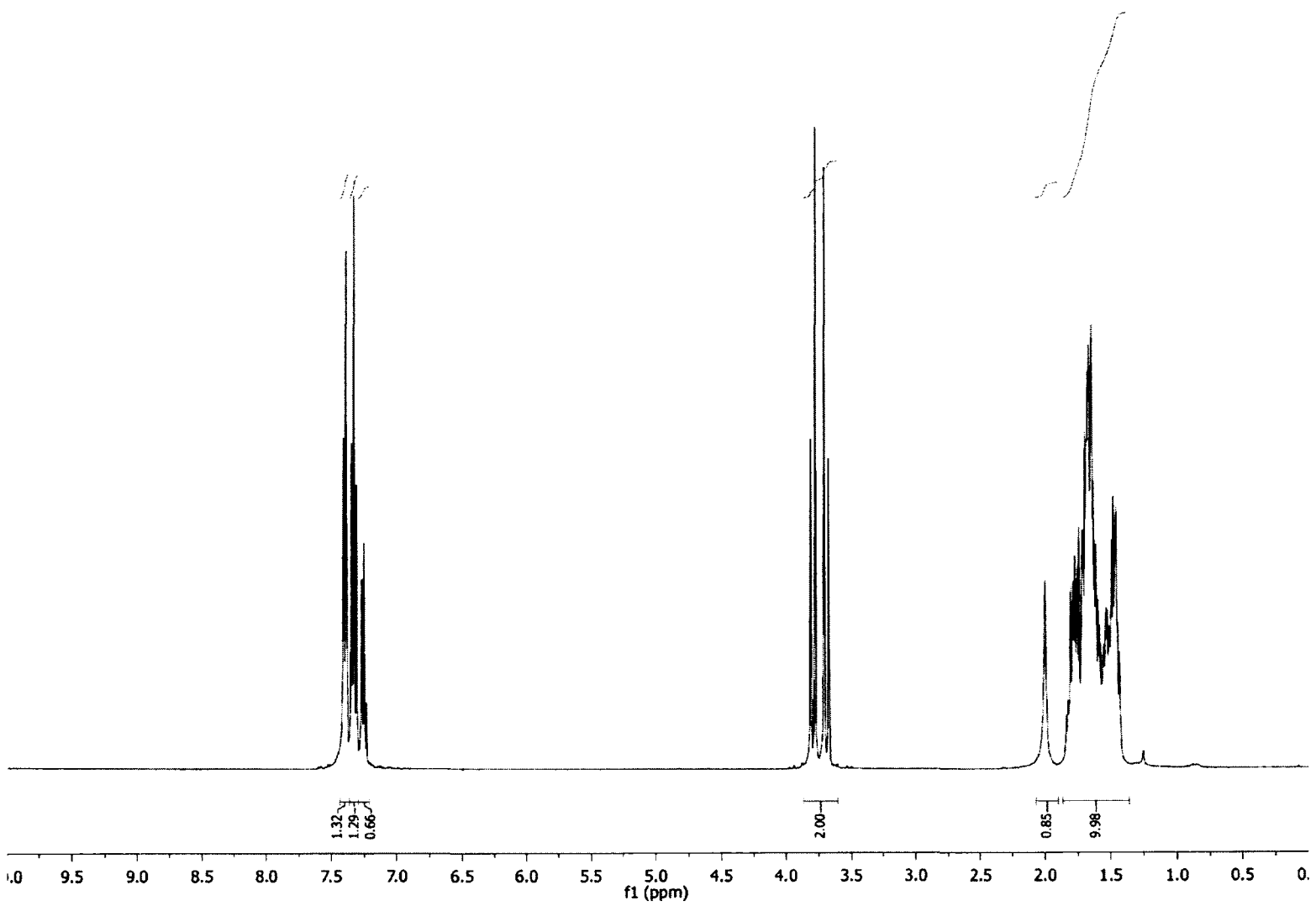
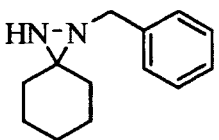
1-Allyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (107)



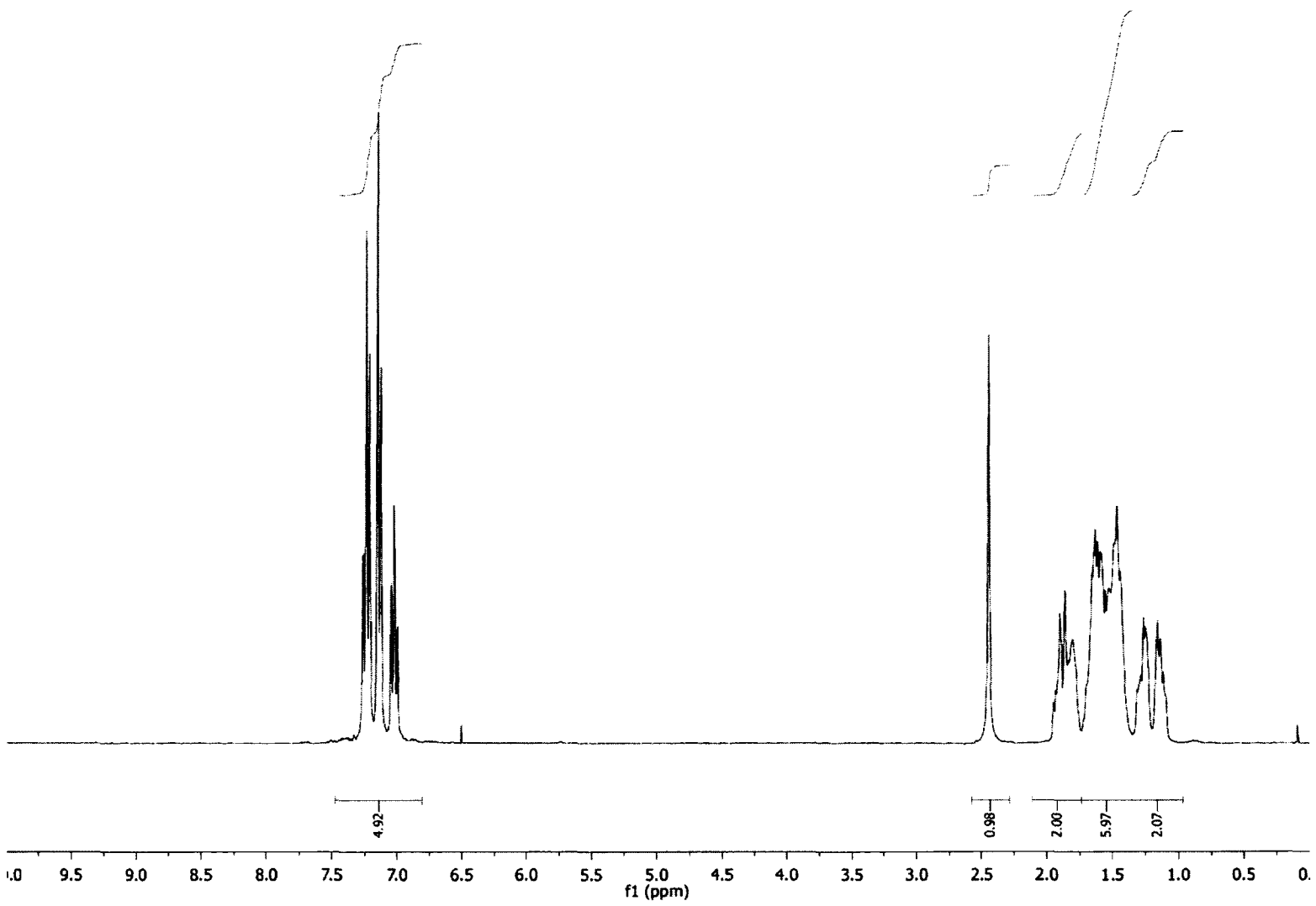
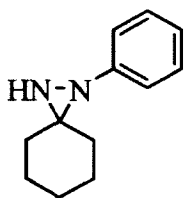
1-Cyclohexyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (108)



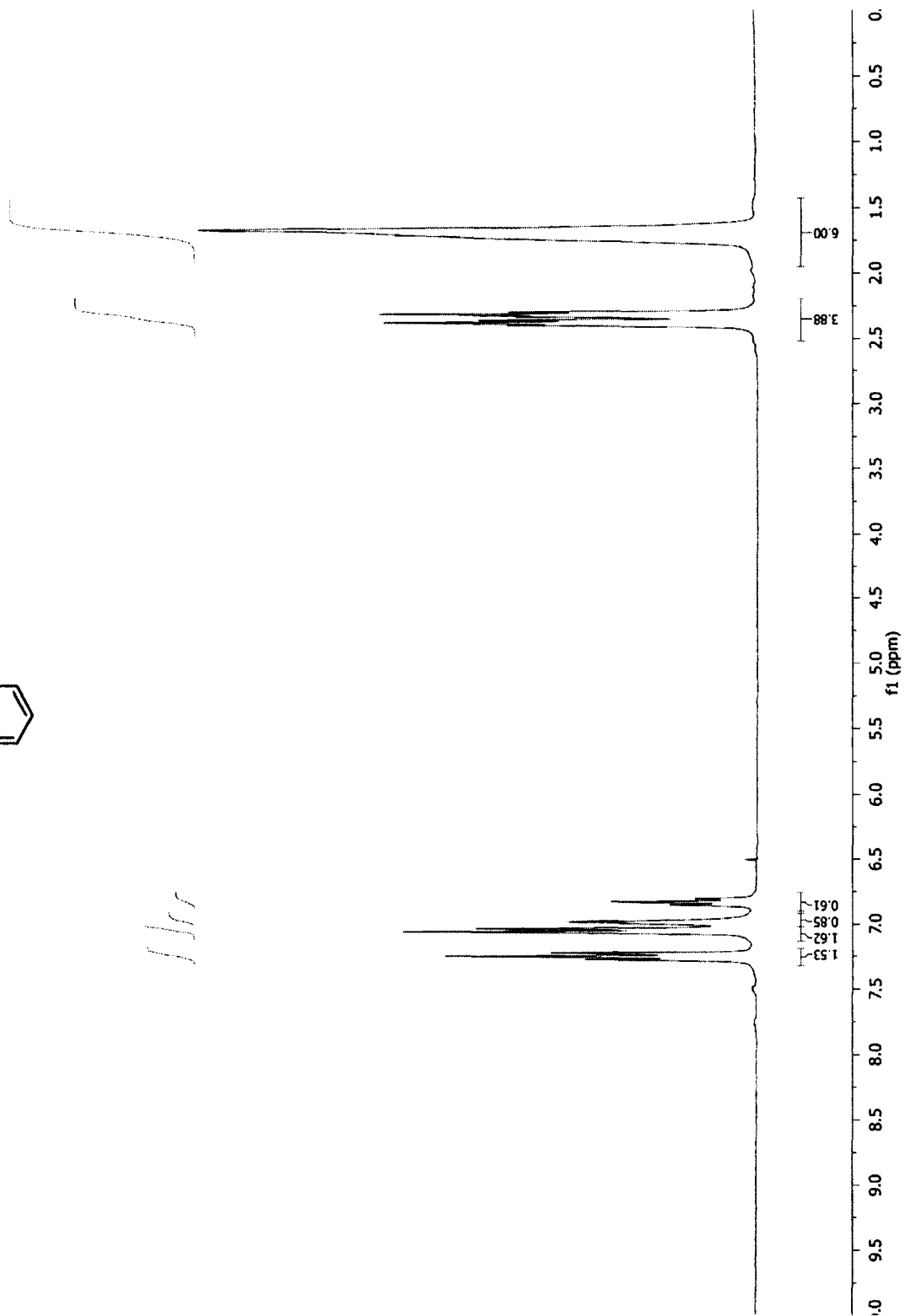
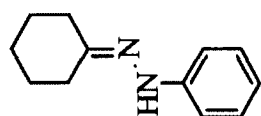
1-Benzyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (109)



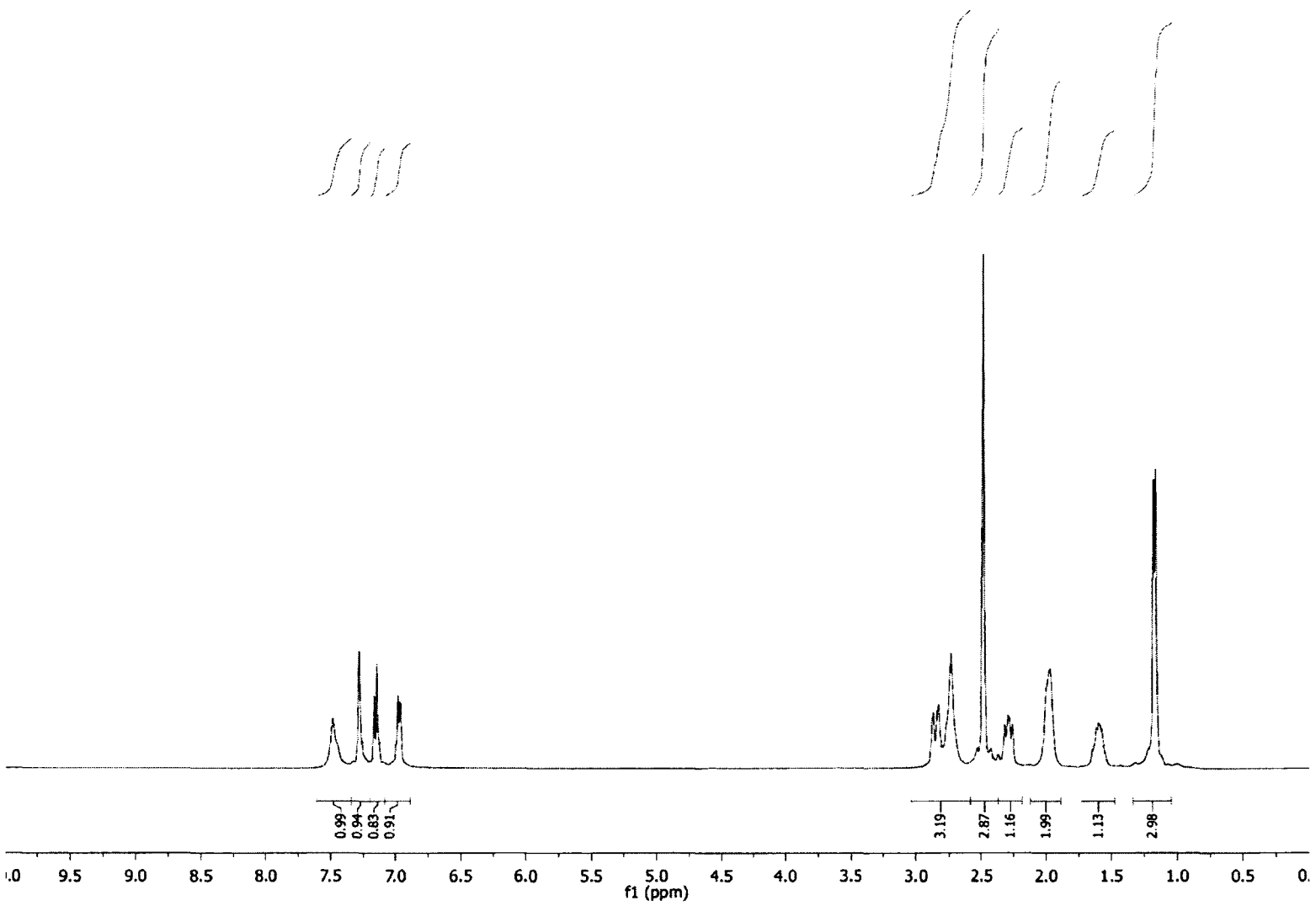
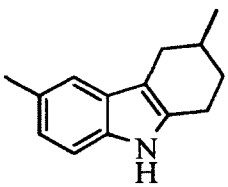
1-Phényl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (110)



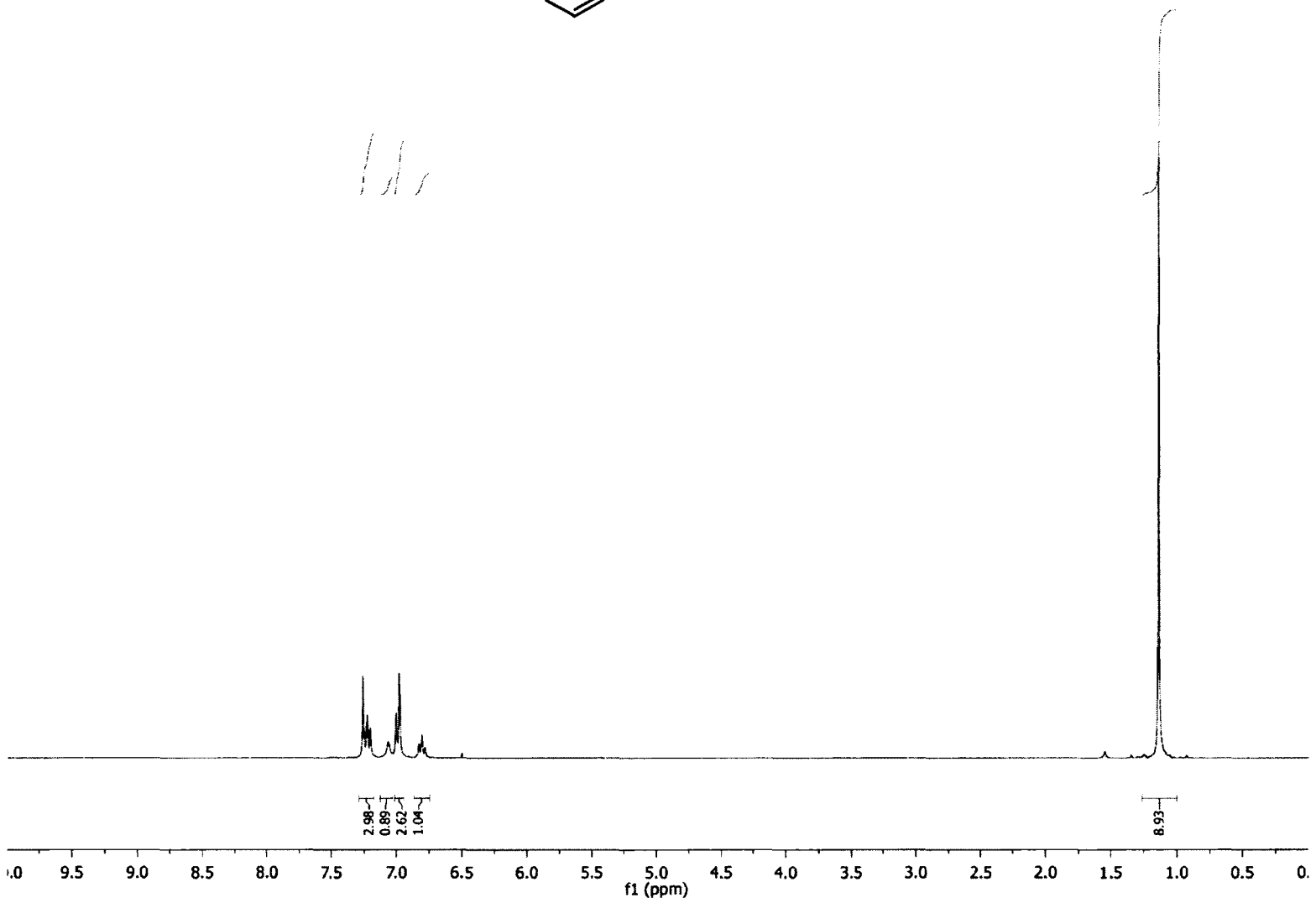
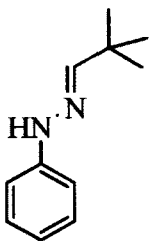
1-Cyclohexylidène-2-phénylhydrazine (111)



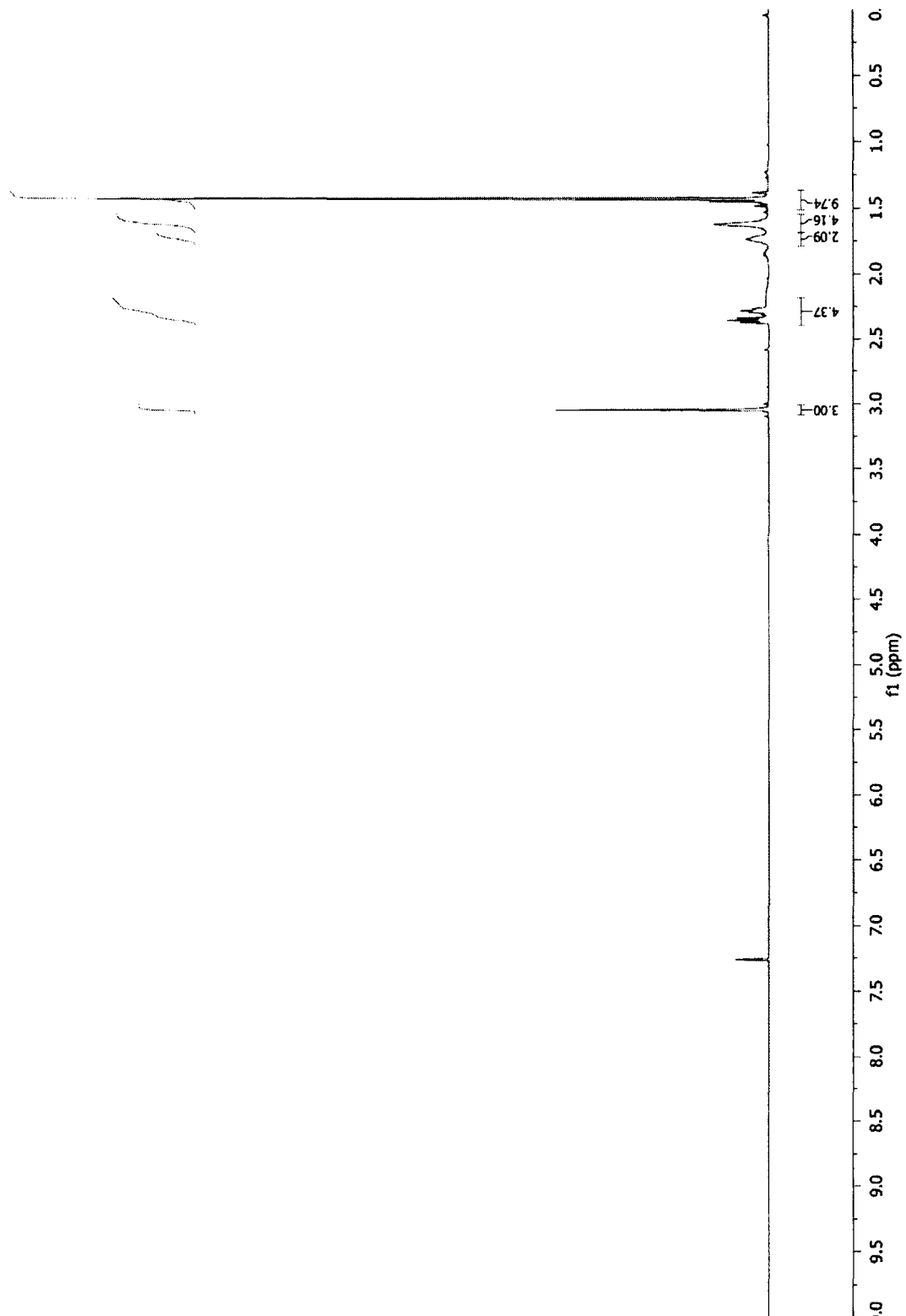
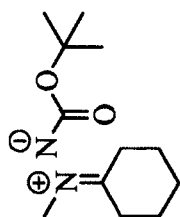
6-Méthyl-3-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-carbazole (121)



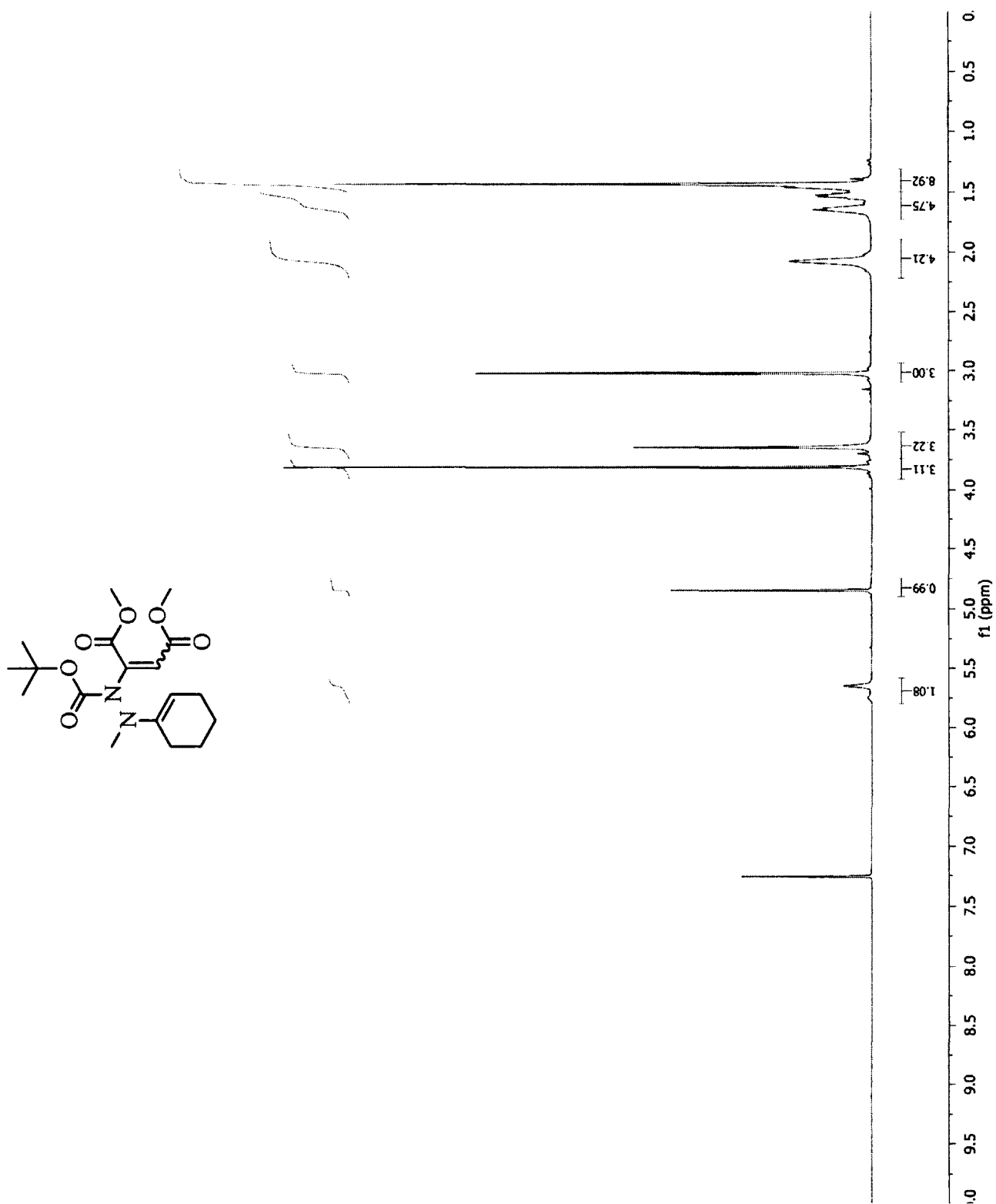
1-(2',2'-Diméthyl)propylidène-2-phénylhydrazine (126)



1-(*t*-Butoxycarbonyl)-cyclohex-2-énylidène-2-méthylhydrazin-2-ium-1-ide (131)

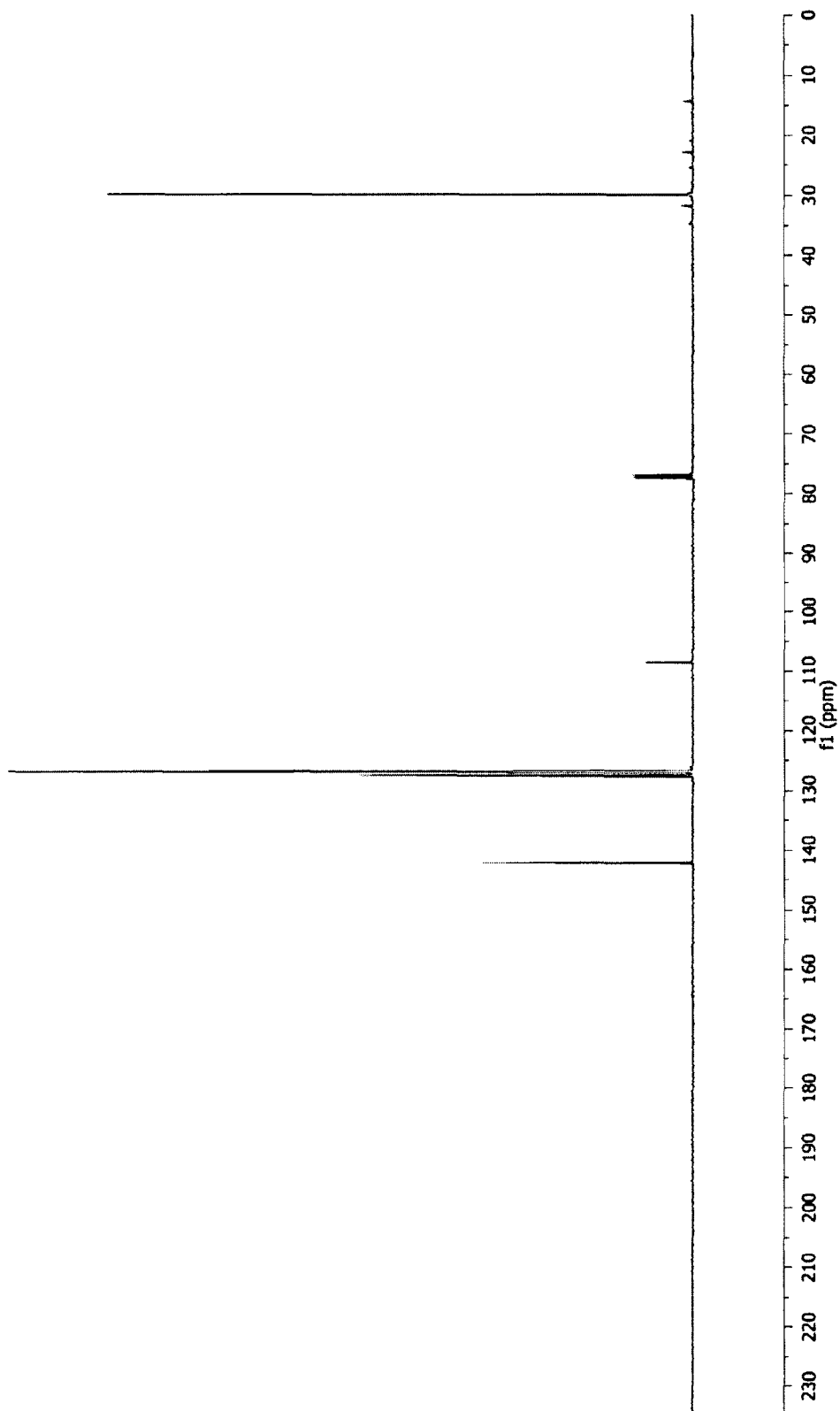
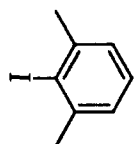


Diméthyl 2-(1-*t*-butoxycarbonyl)-cyclohex-2-ènyl-2-méthylhydrazinyl) maléate (134)

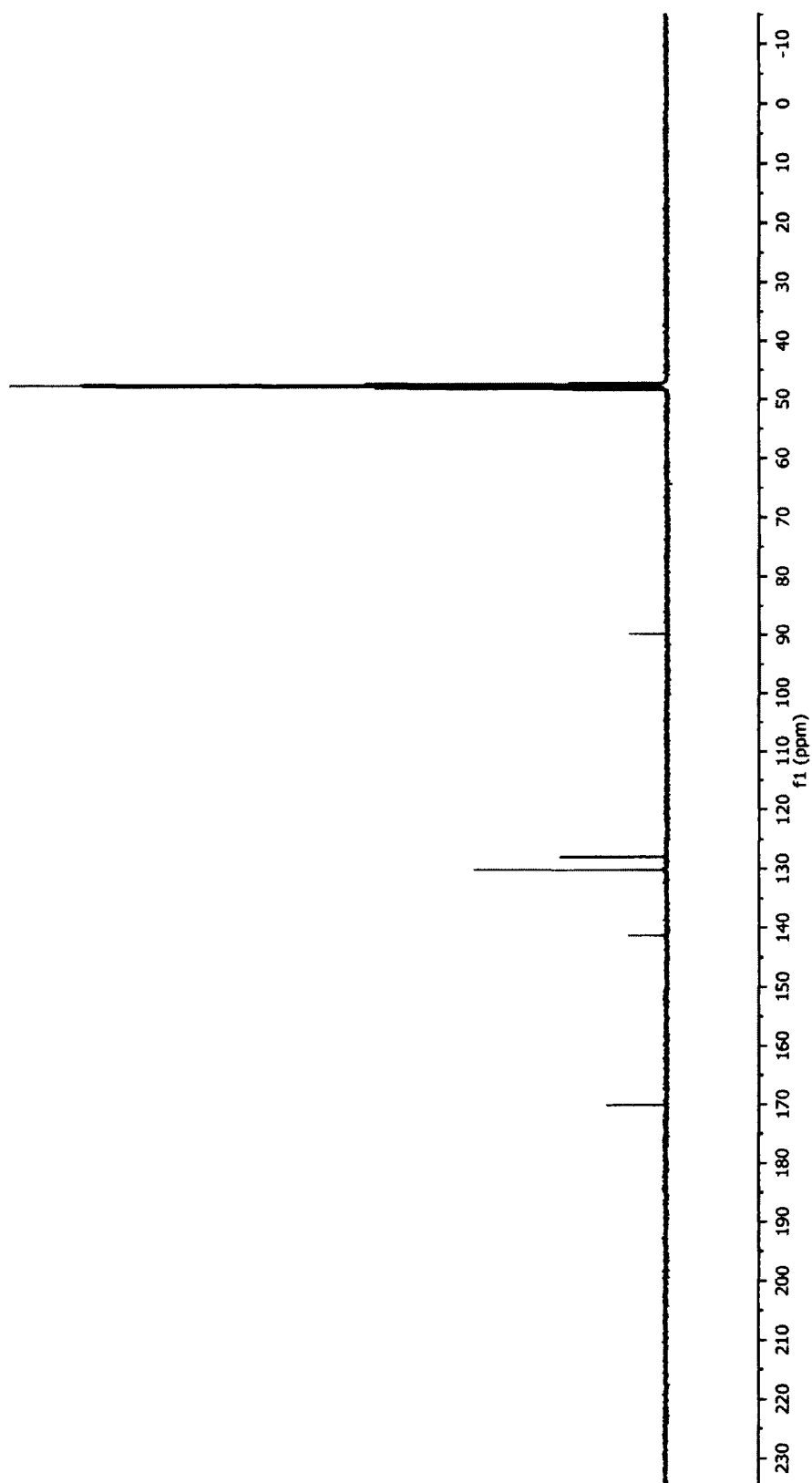
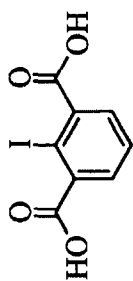


ANNEXE 2 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES CARBONES

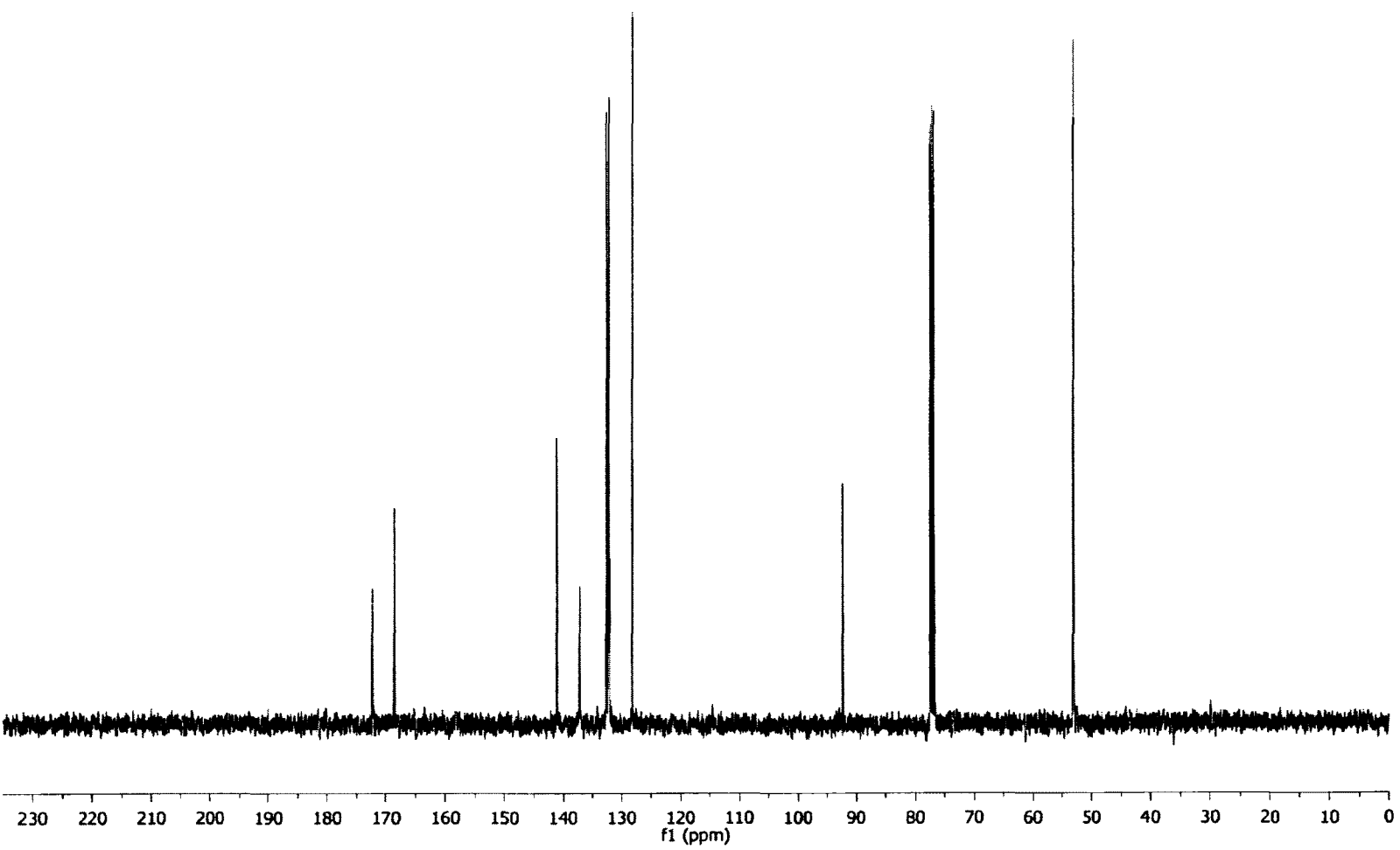
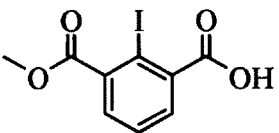
2,6-Diméthyl iodobenzène (44)



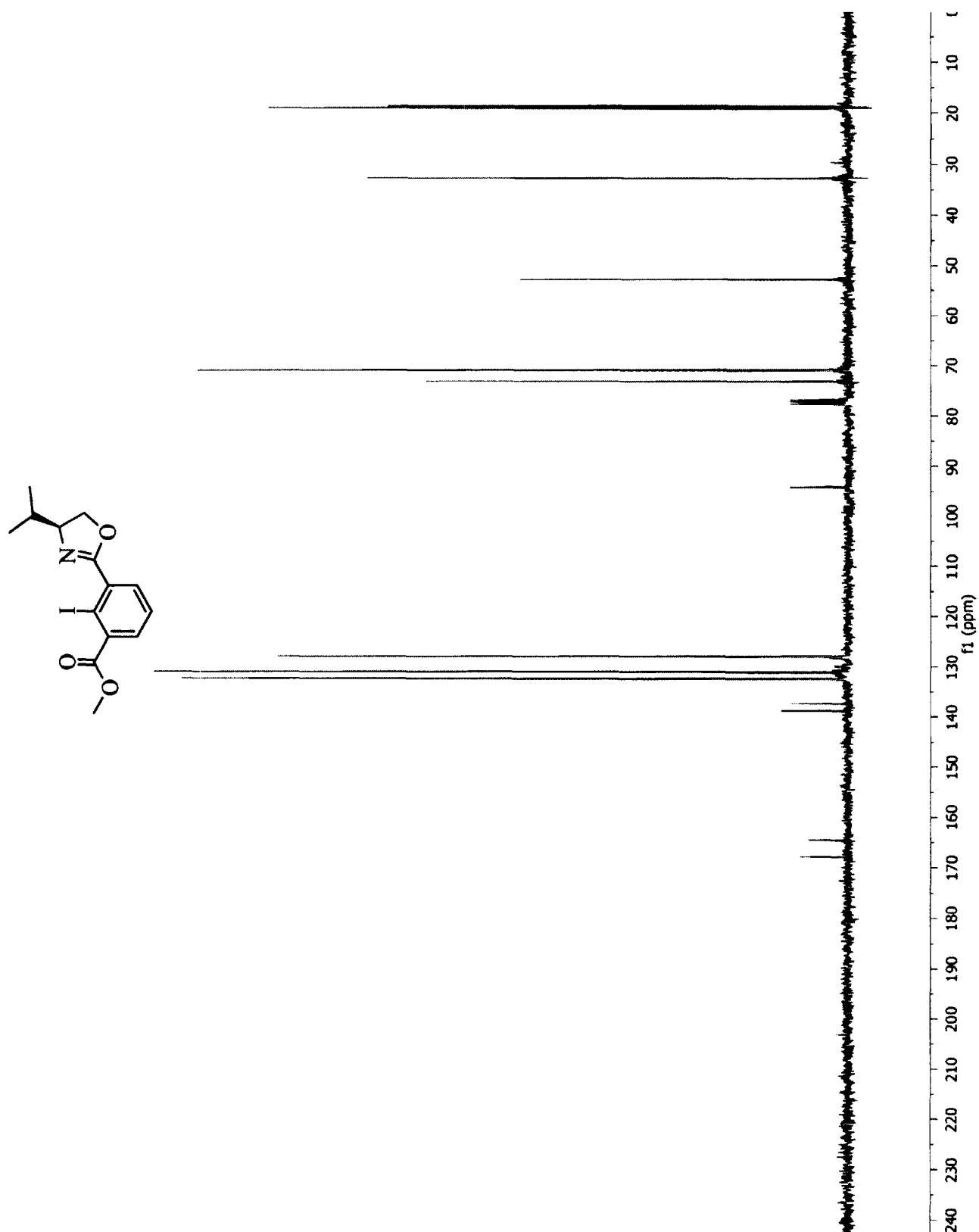
Acide 2-iodoisophtalique (45)



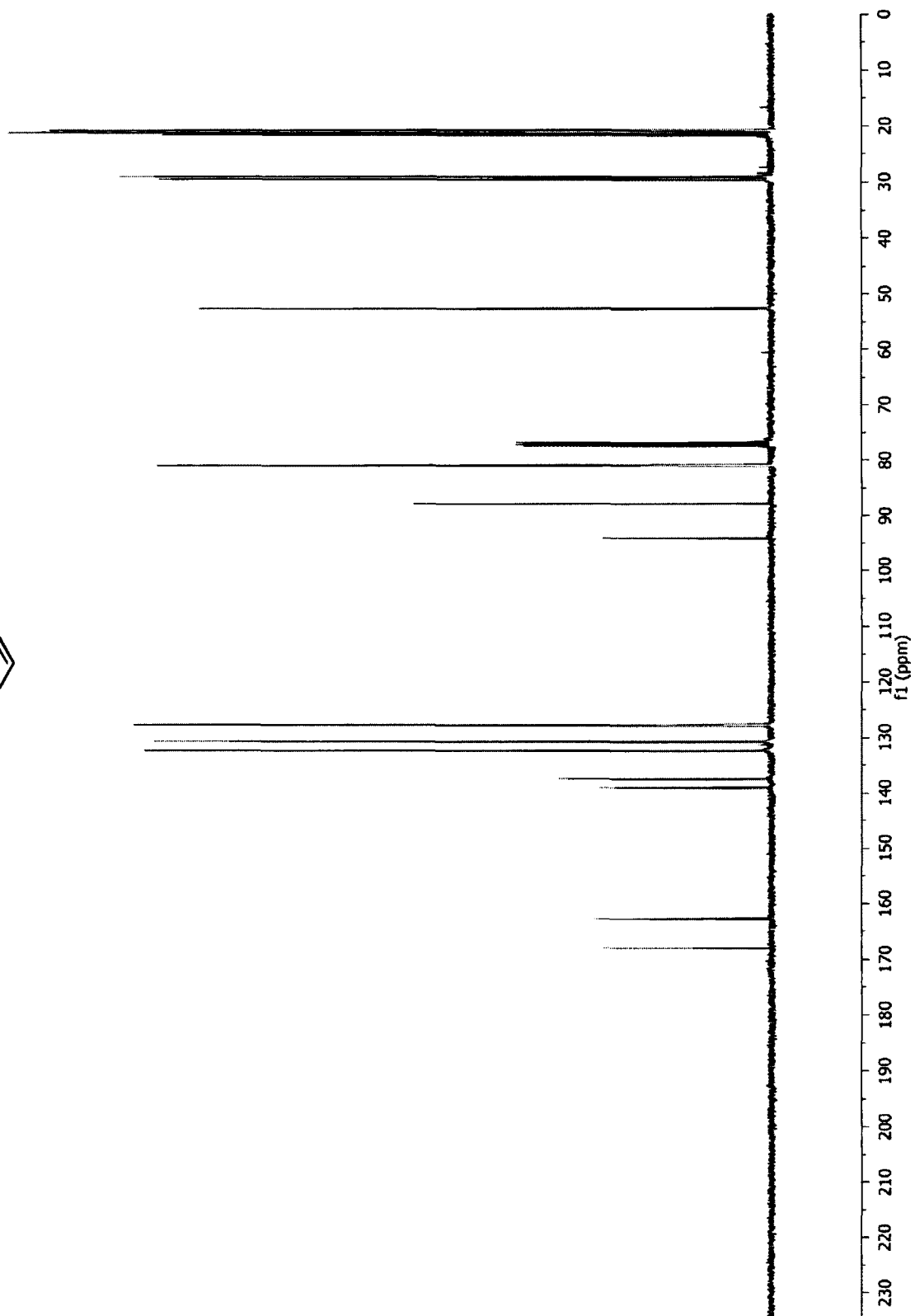
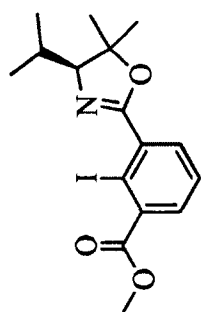
Acide 2-iodo-3-méthoxycarbonyl benzoïque (47)



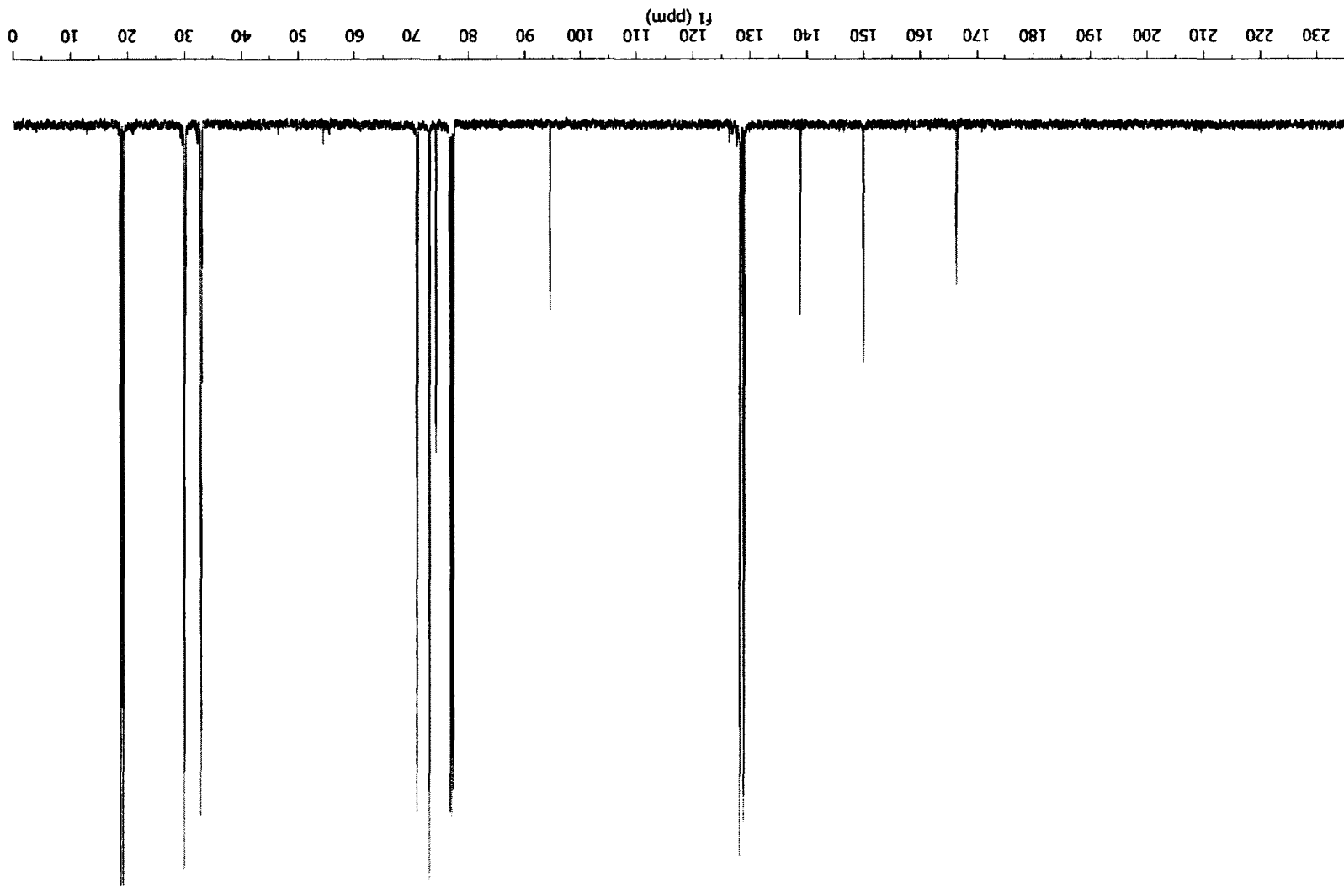
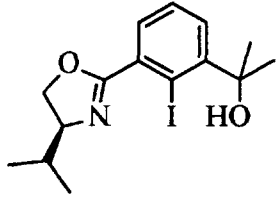
(S)-Benzoate de 2-iodo-3-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl) de méthyle (54)



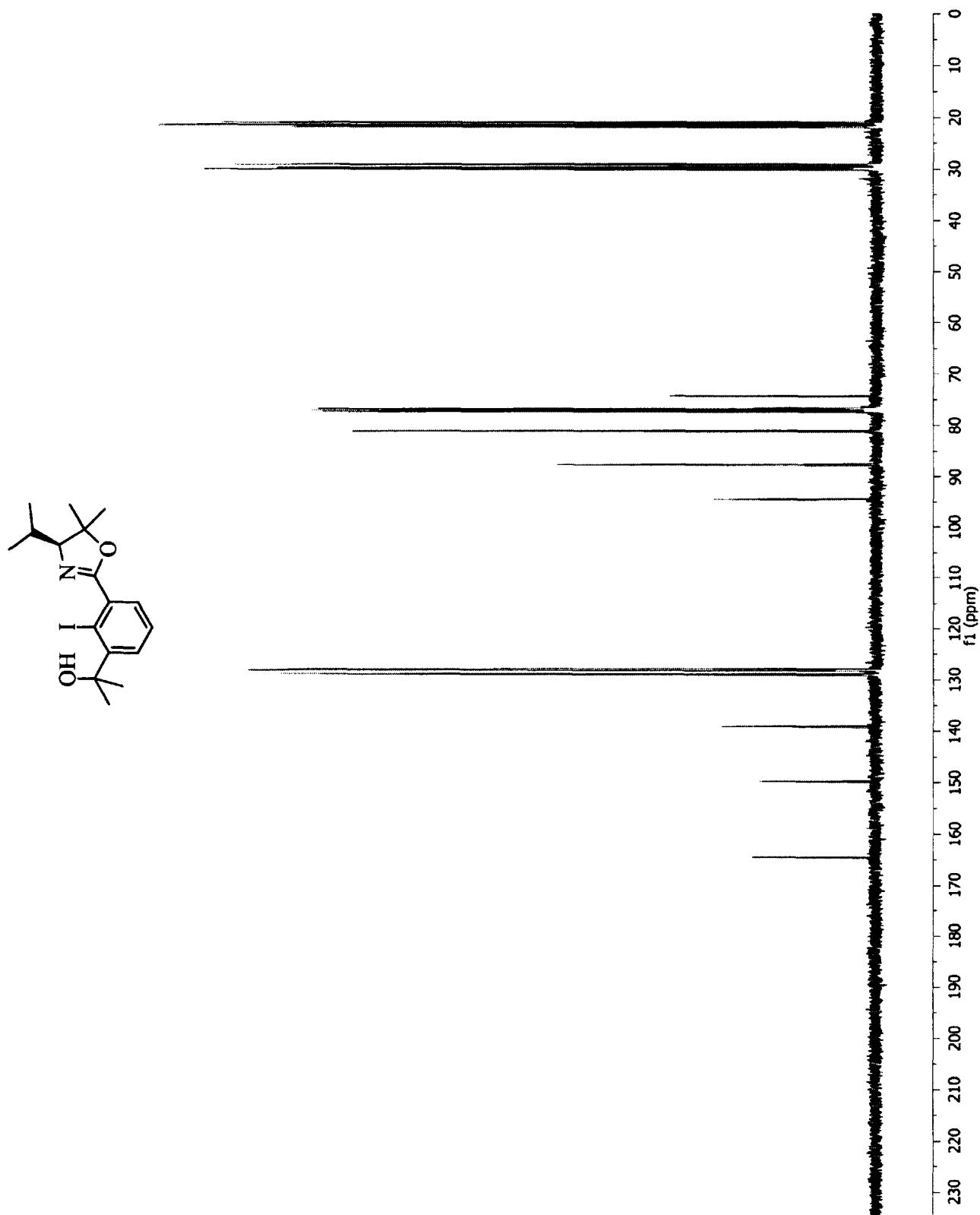
(S)-Benzoate de 2-iodo-3-(4-isopropyl-5,5-diméthyle-4,5-dihydrooxazol-2-yl) de méthyle (55)



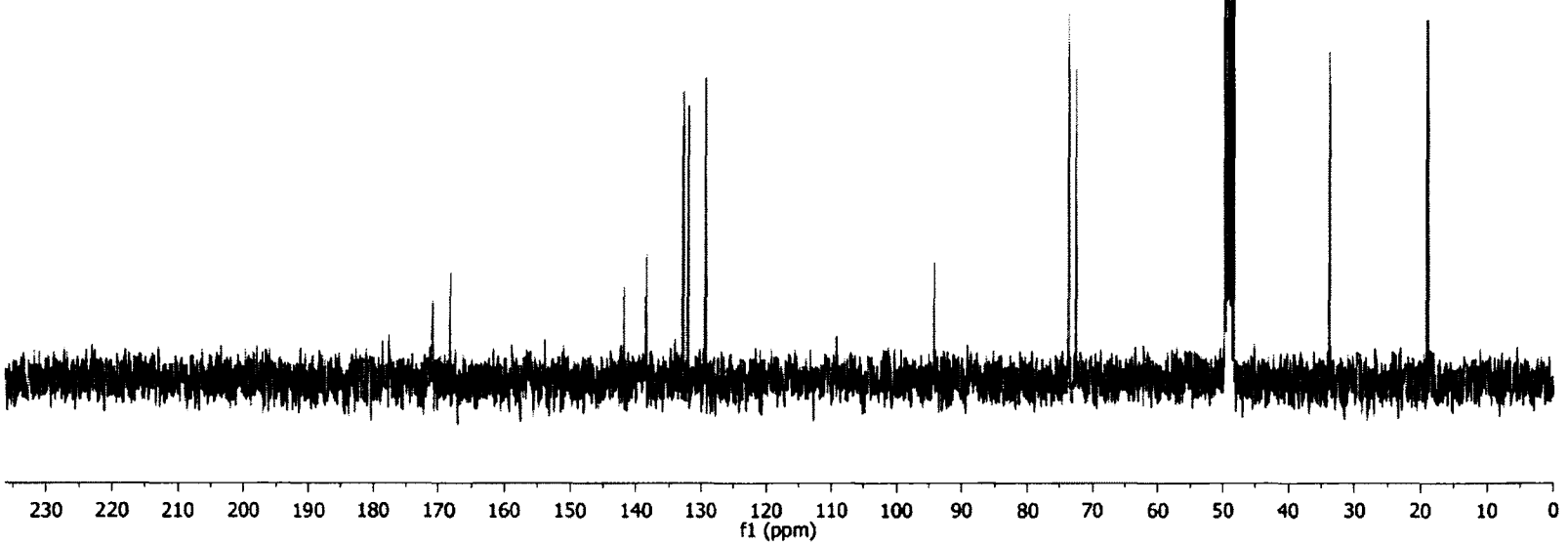
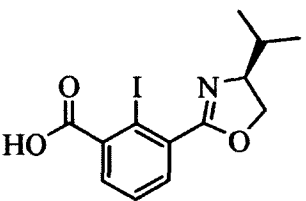
(S)-2-(2-Iodo-3-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phényl) propan-2-ol (33)



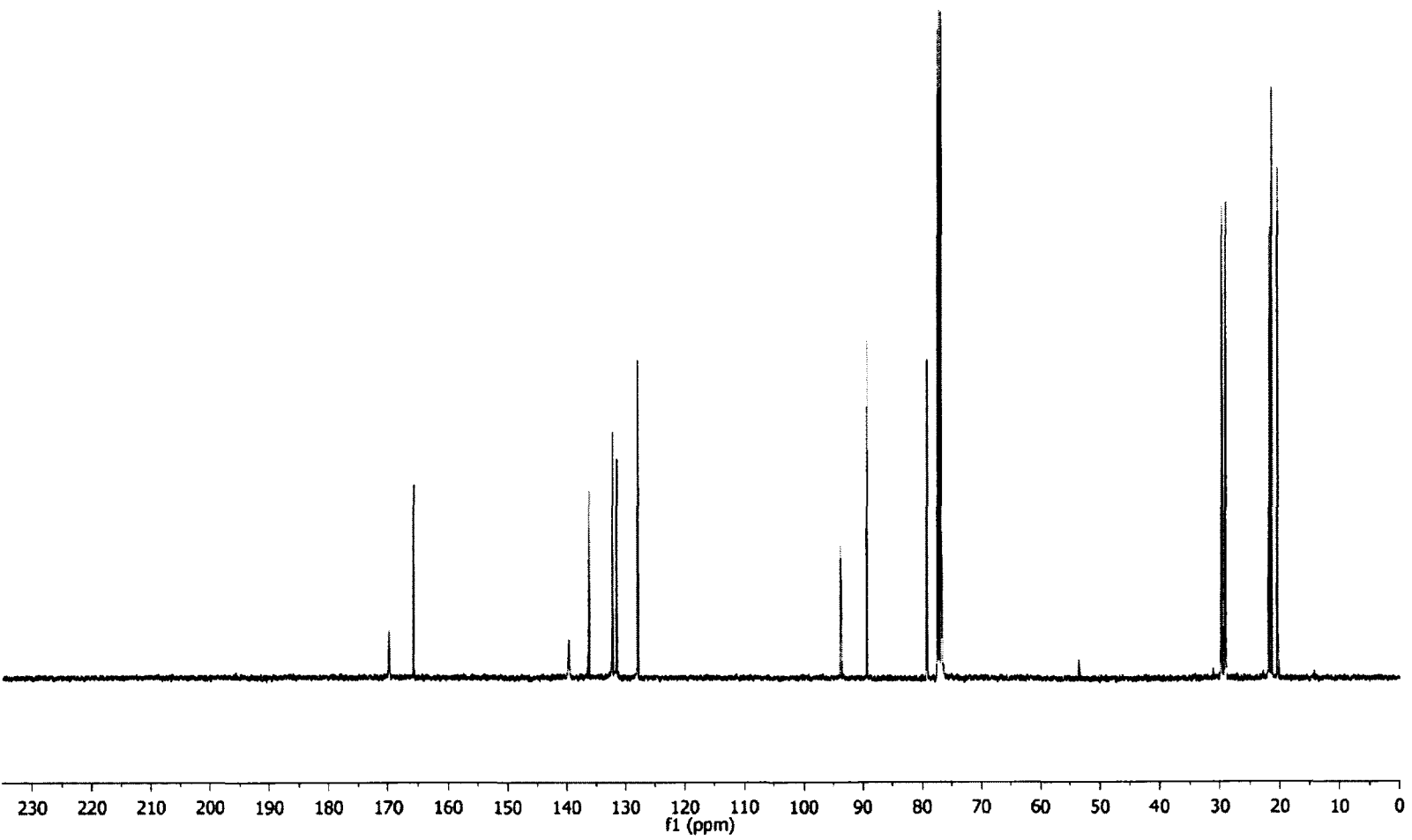
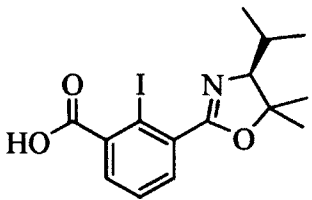
(S)-2-(2-Iodo-3-(4-isopropyl-5,5-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phényl)propan-2-ol (34)



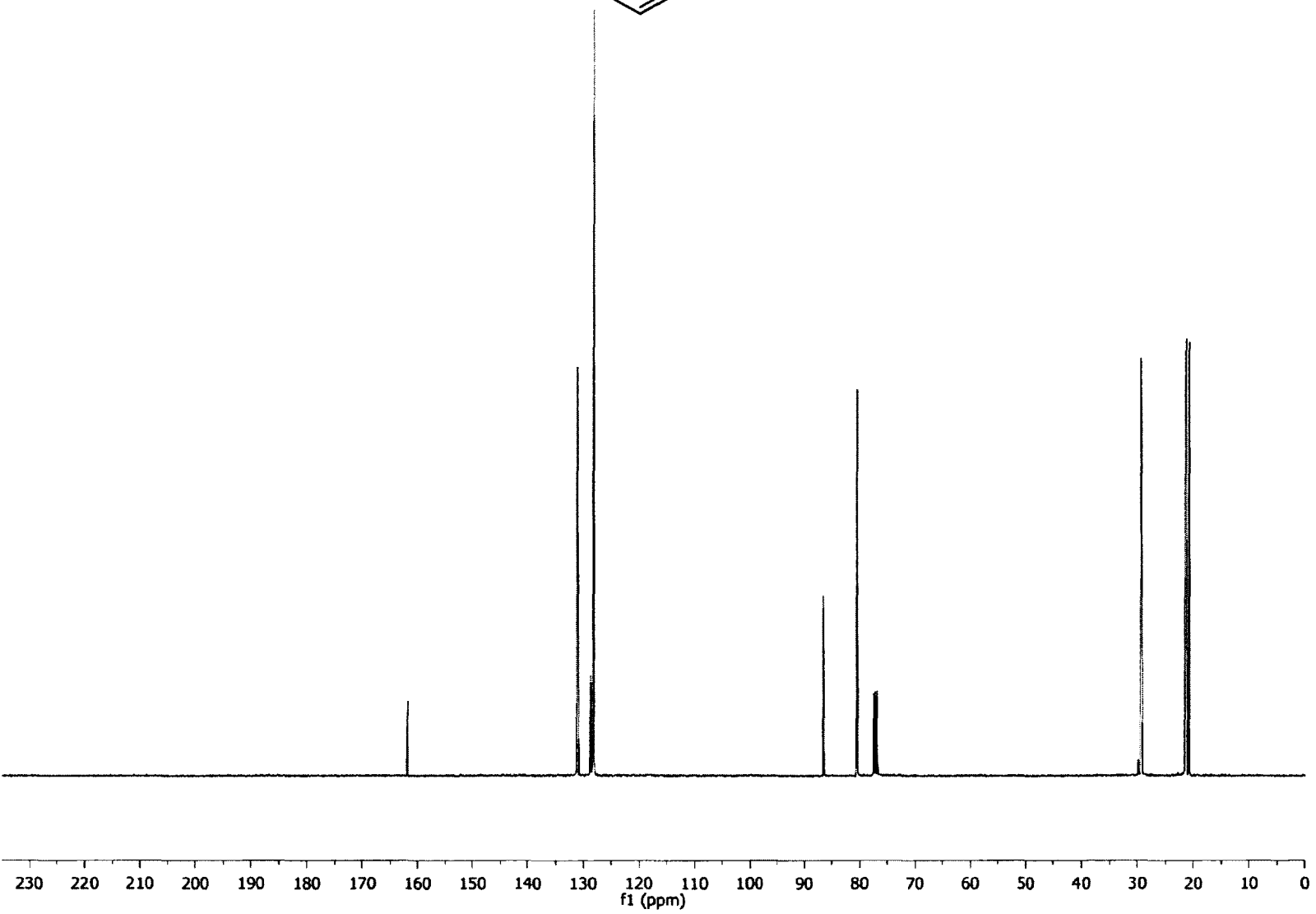
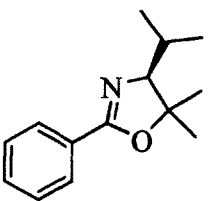
(S)-Acide 2-iodo-3-(4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl) benzoïque (35)



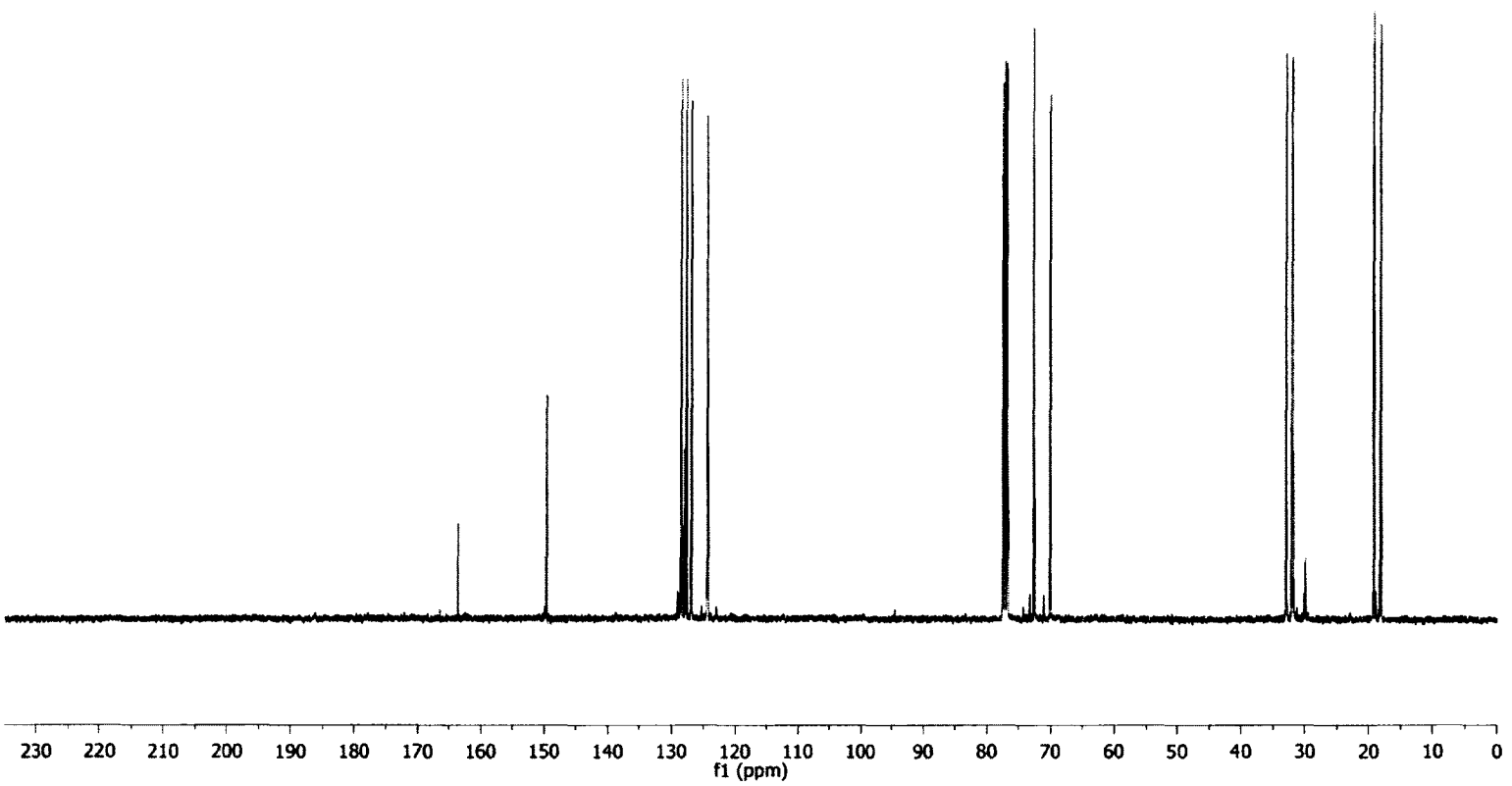
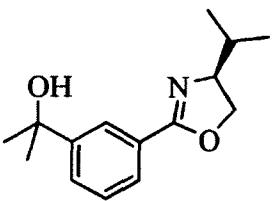
(S)-Acide 2-iodo-3-(4-isopropyl-5,5-diméthyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl) benzoïque (36)



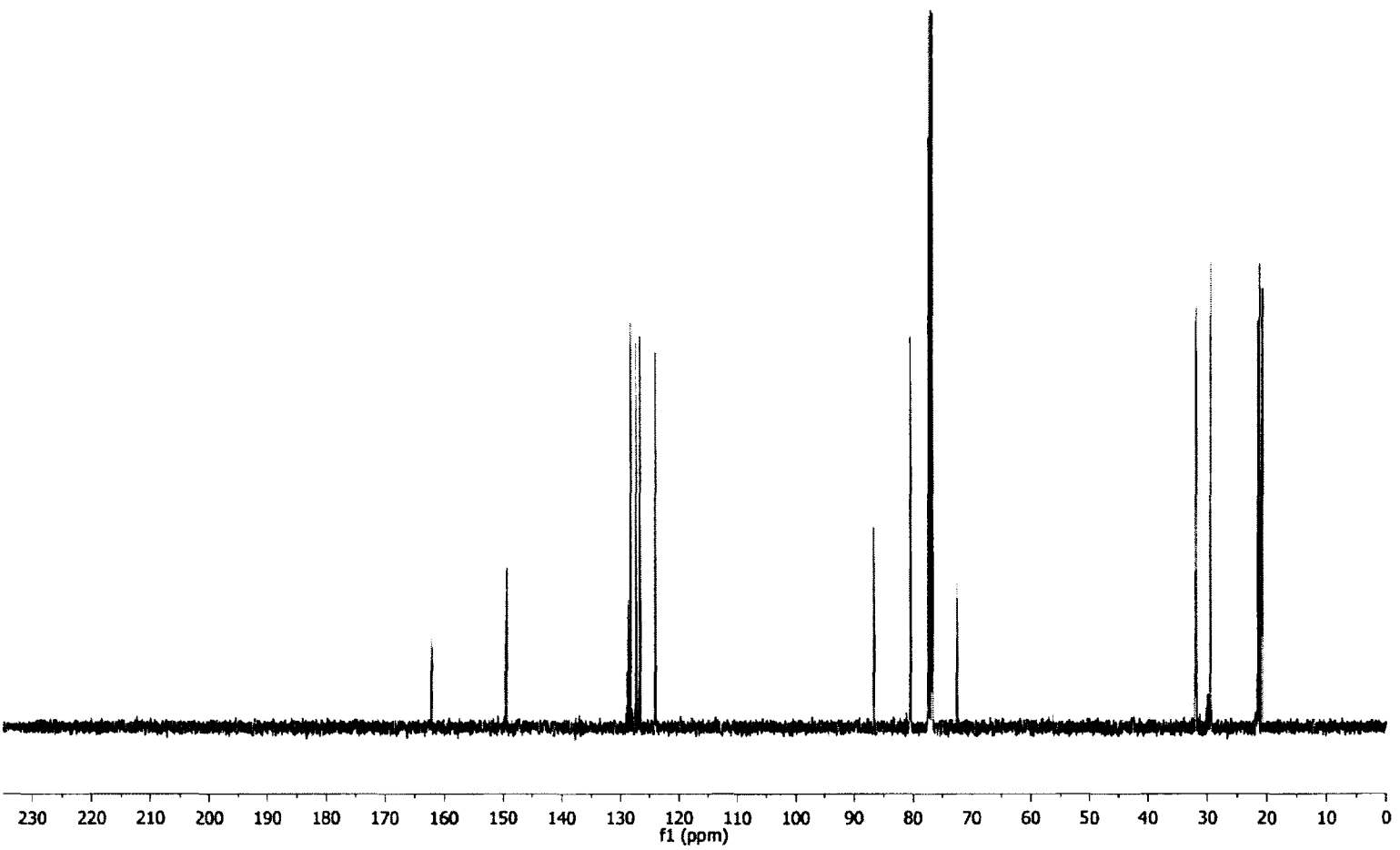
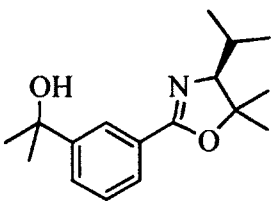
(S)-(4-Isopropyl-5,5-dimethyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazole (59)



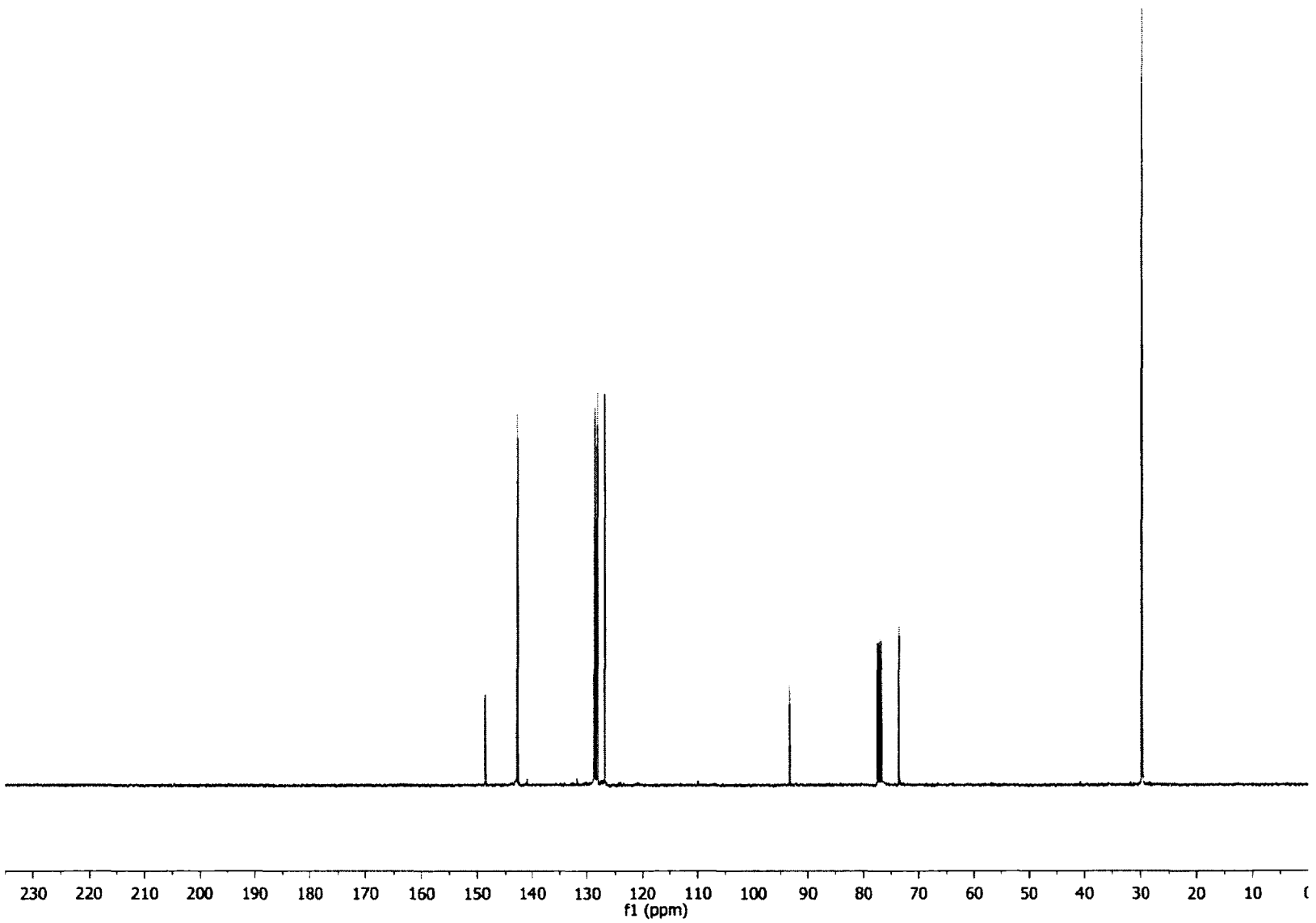
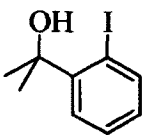
(S)-2-(3-(4-Isopropyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phenyl) propan-2-ol (60)



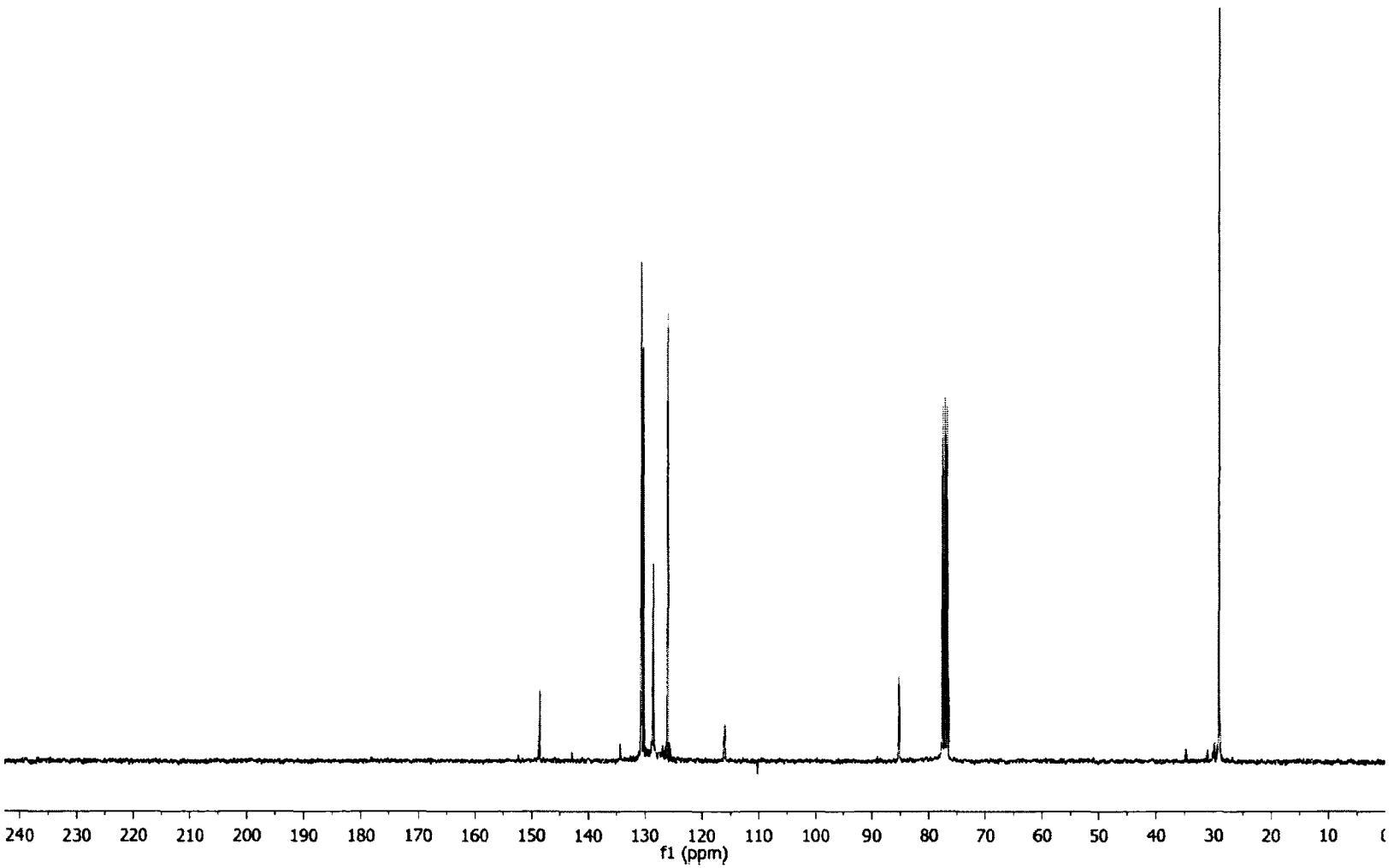
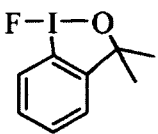
(S)-2-(3-(4-Isopropyl-5,5-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)phenyl) propan-2-ol (61)



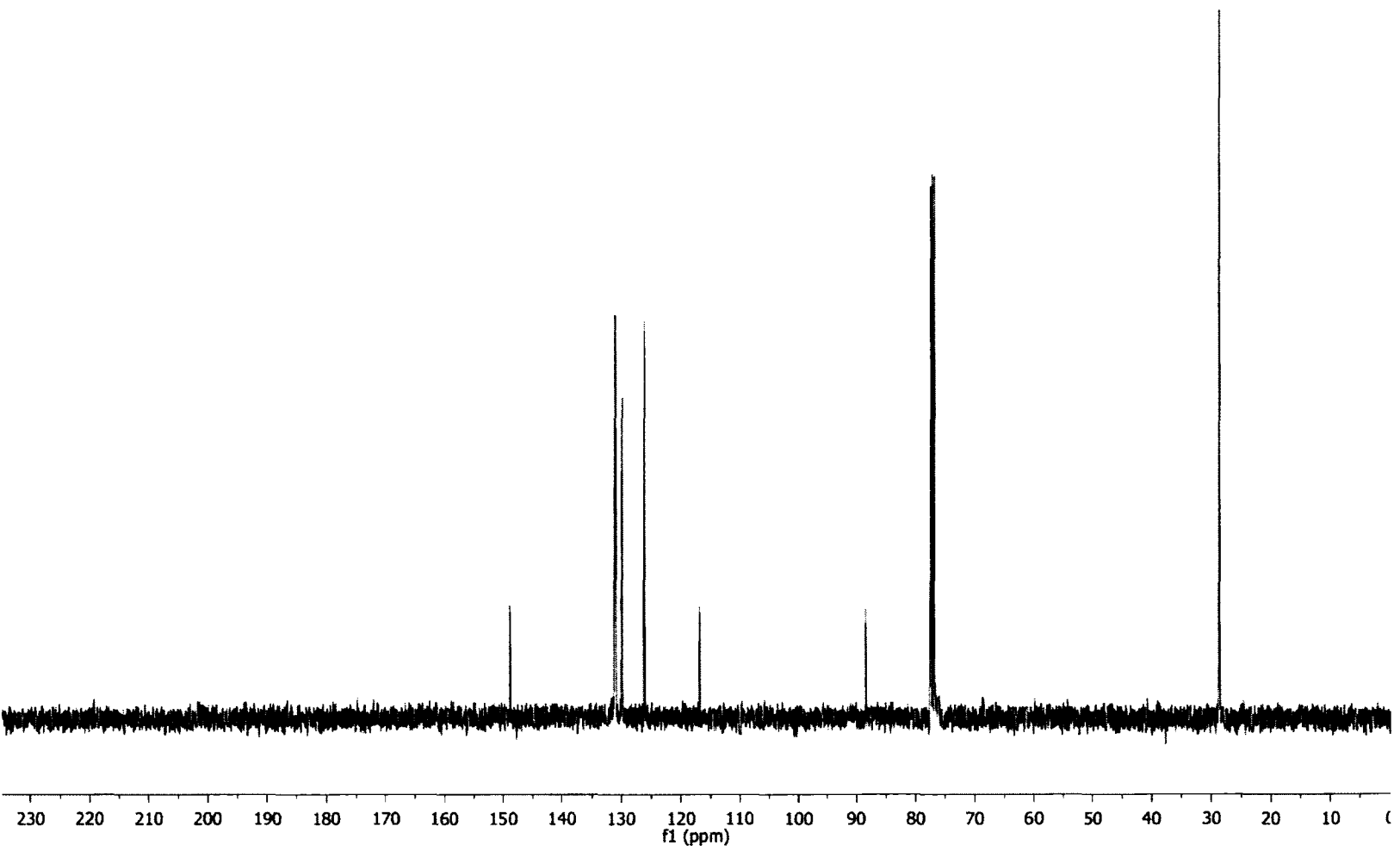
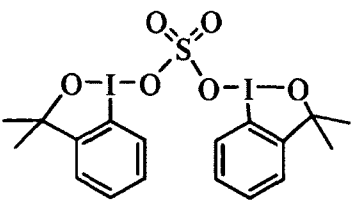
2-(2-Iodophényl)-propan-2-ol (26)



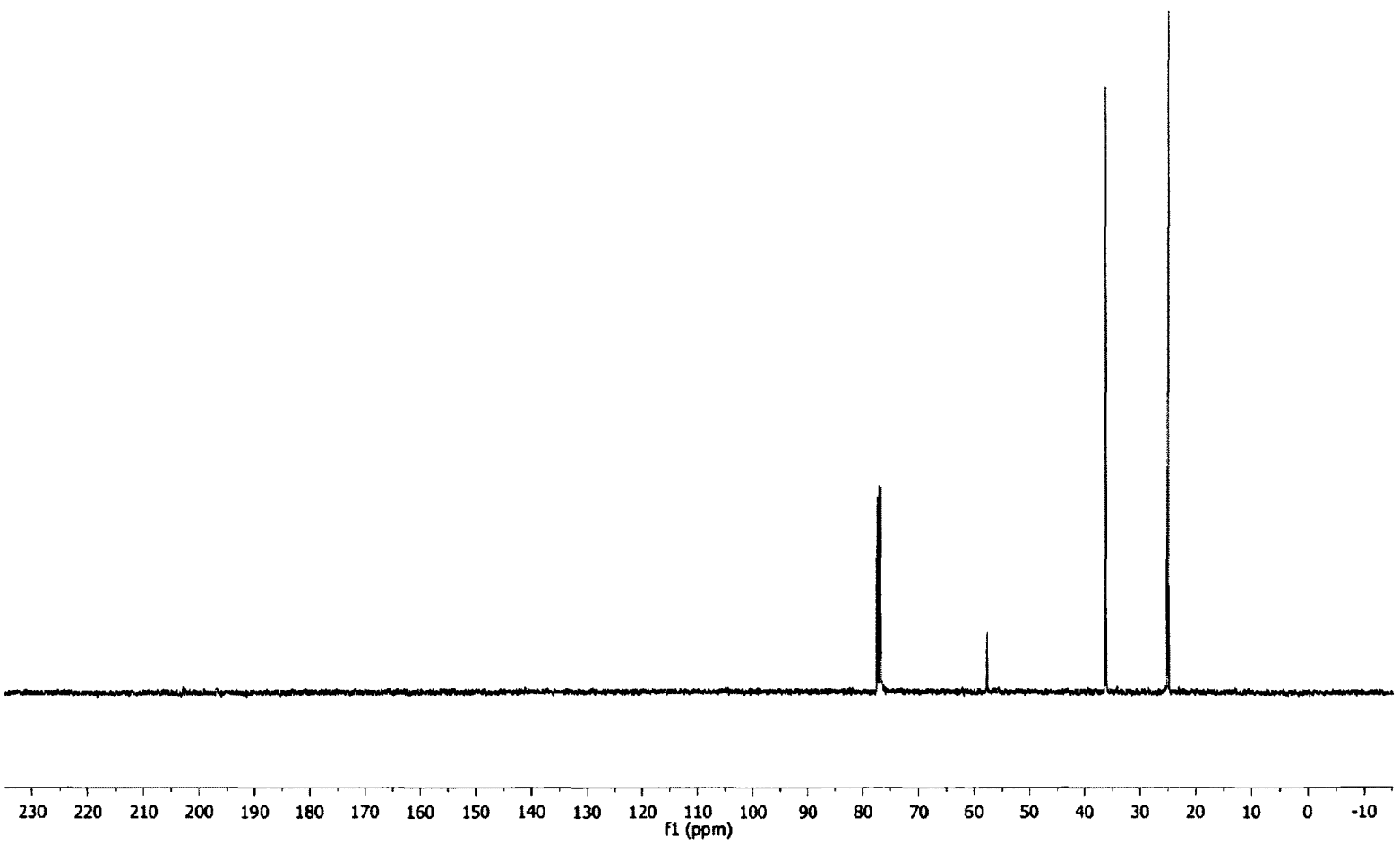
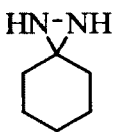
1-Fluoro-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-1λ³-benzod[1,2]iodoxole (70)



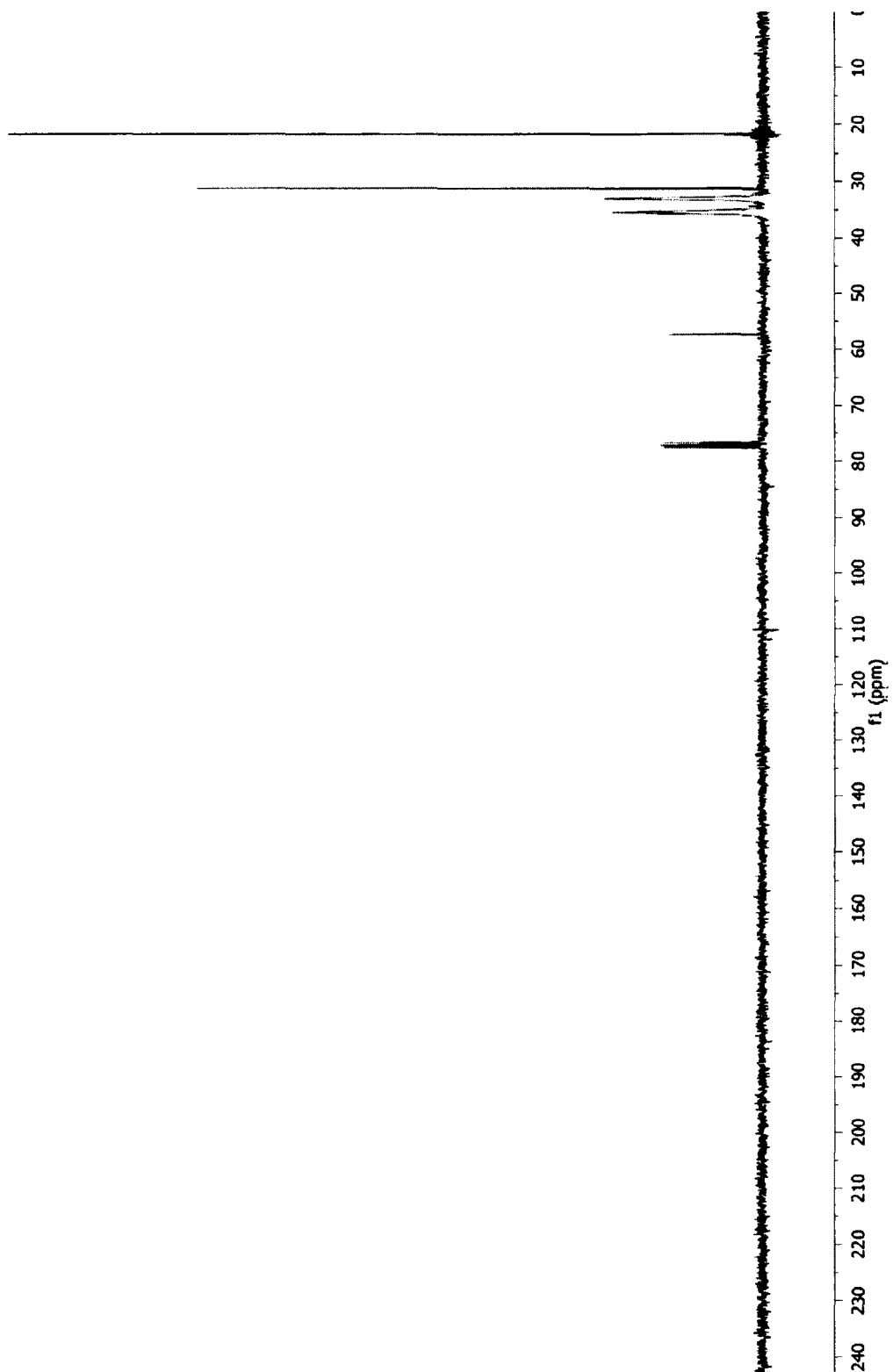
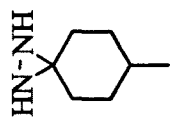
1,1-Sulfate-bis(3,3-dimethyl-1,3-dihydro-1*λ*³-benzo[d][1,2]iodoxole) (69)



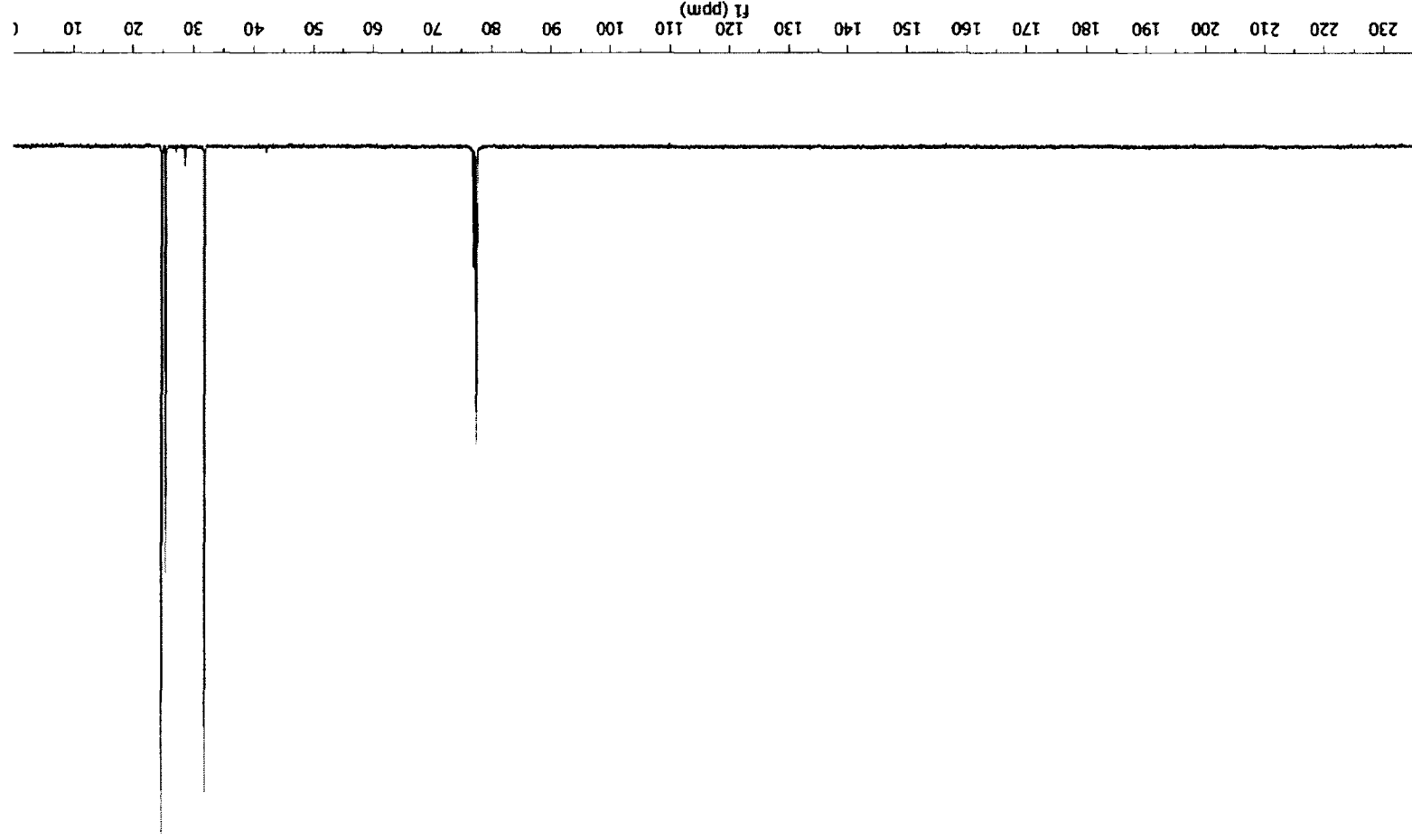
1,2-Diazaspiro[2.5]octane (100)



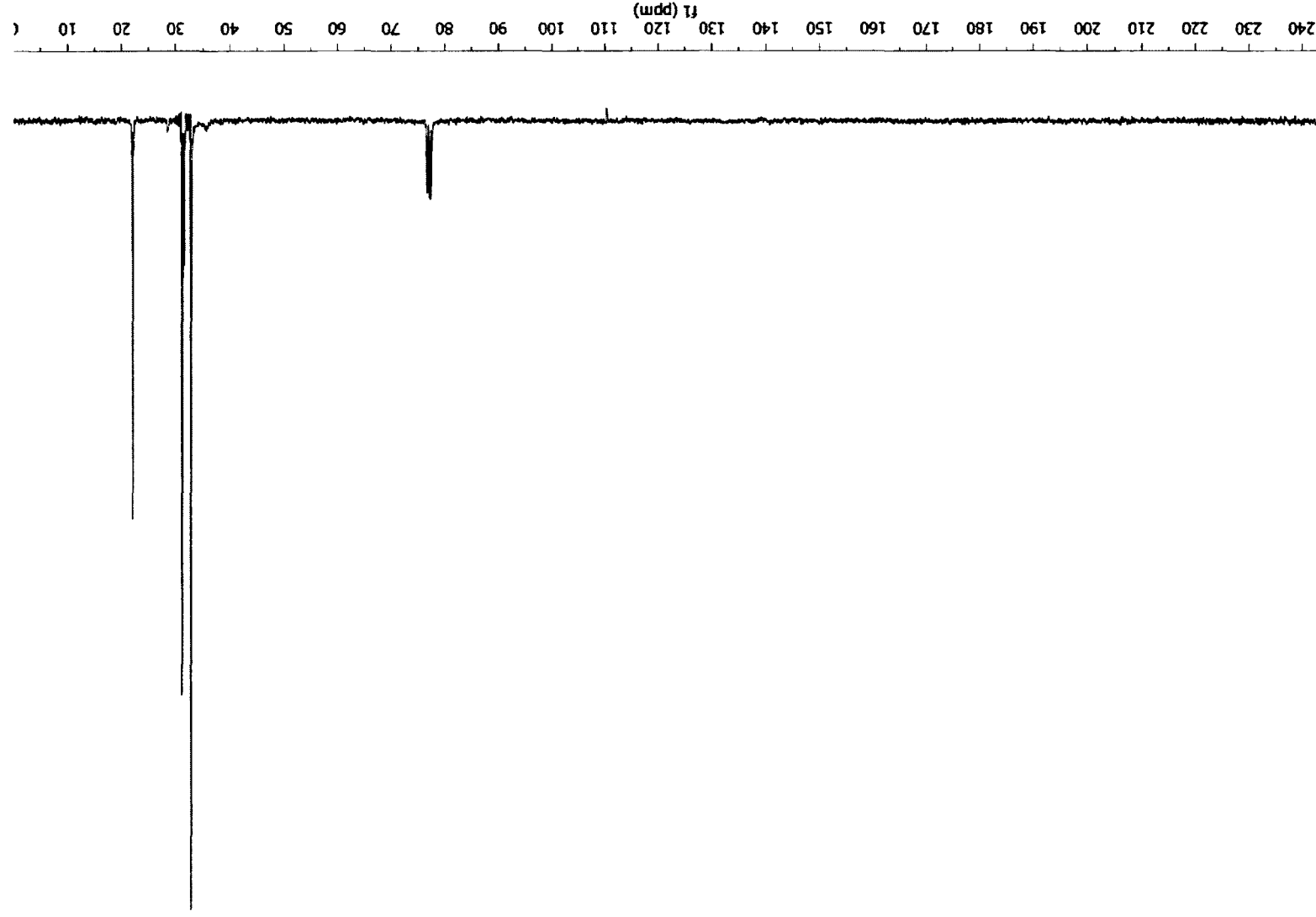
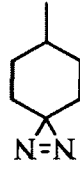
1,2-Diaza-6-méthylspiro[2.5]octane (102)



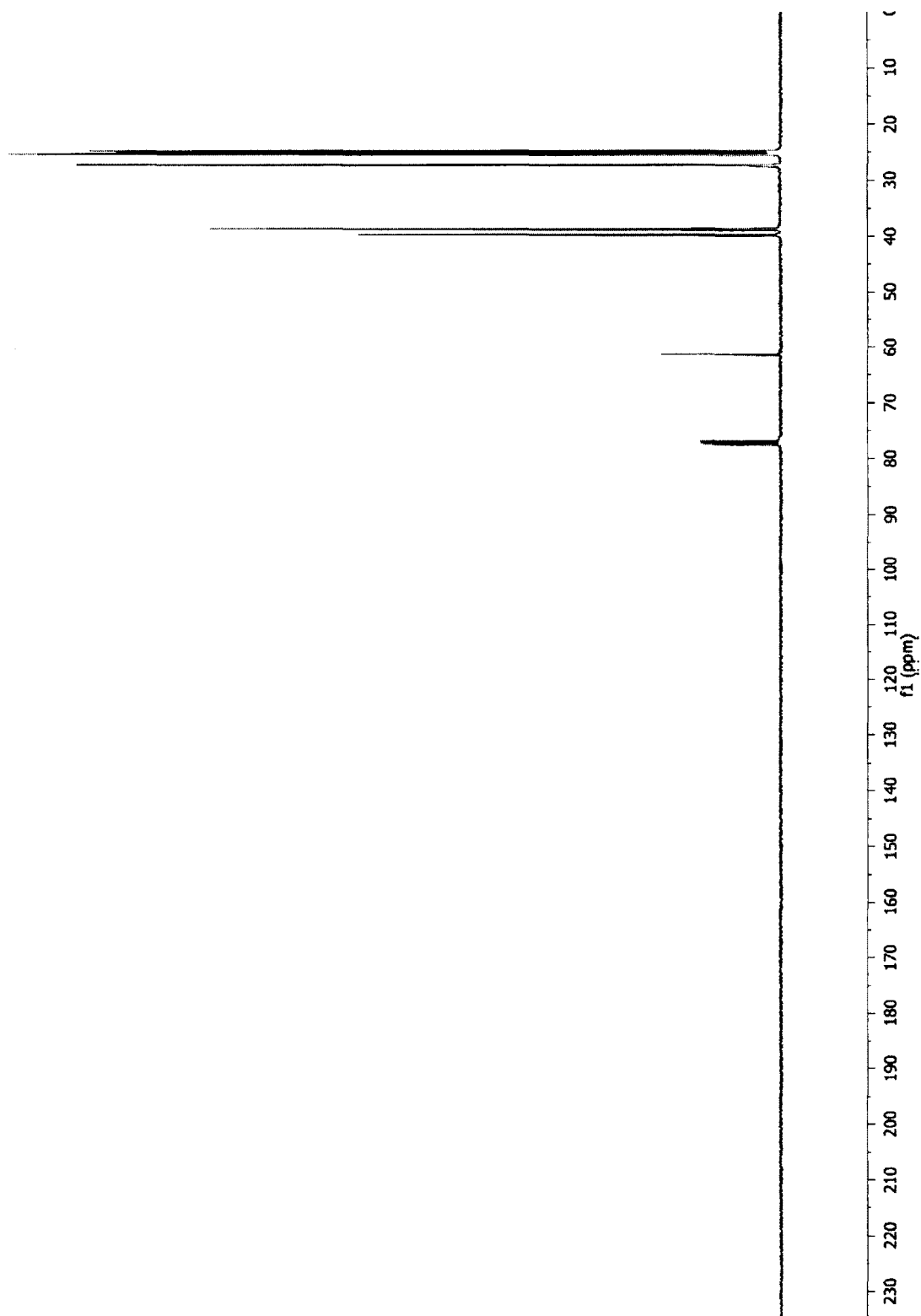
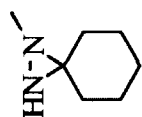
1,2-Diazaspiro[2.5]oct-1-ène (103)



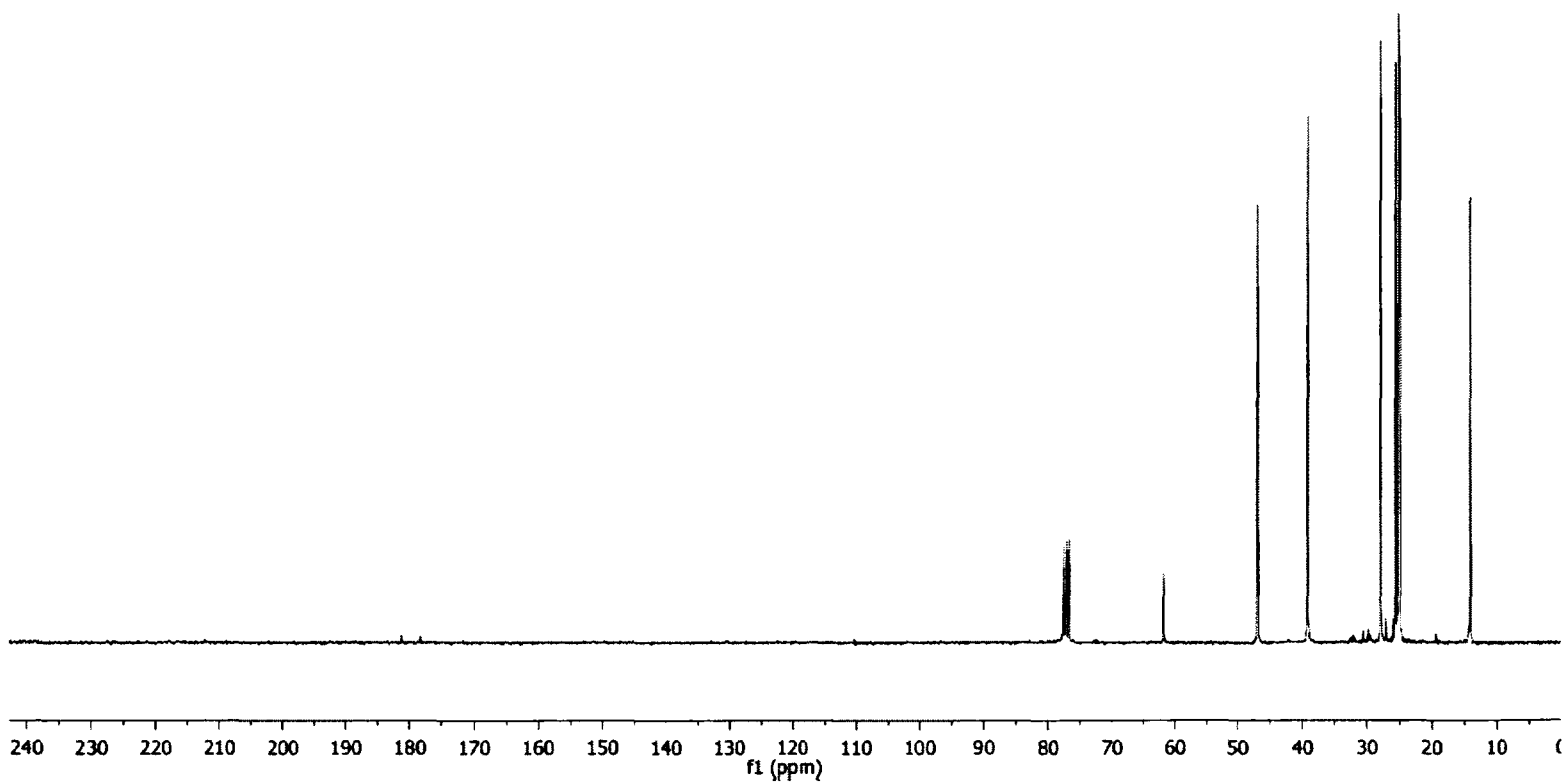
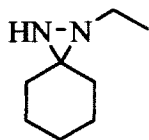
1,2-Diaza-6-méthyl-spiro[2.5]oct-1-ène (104)



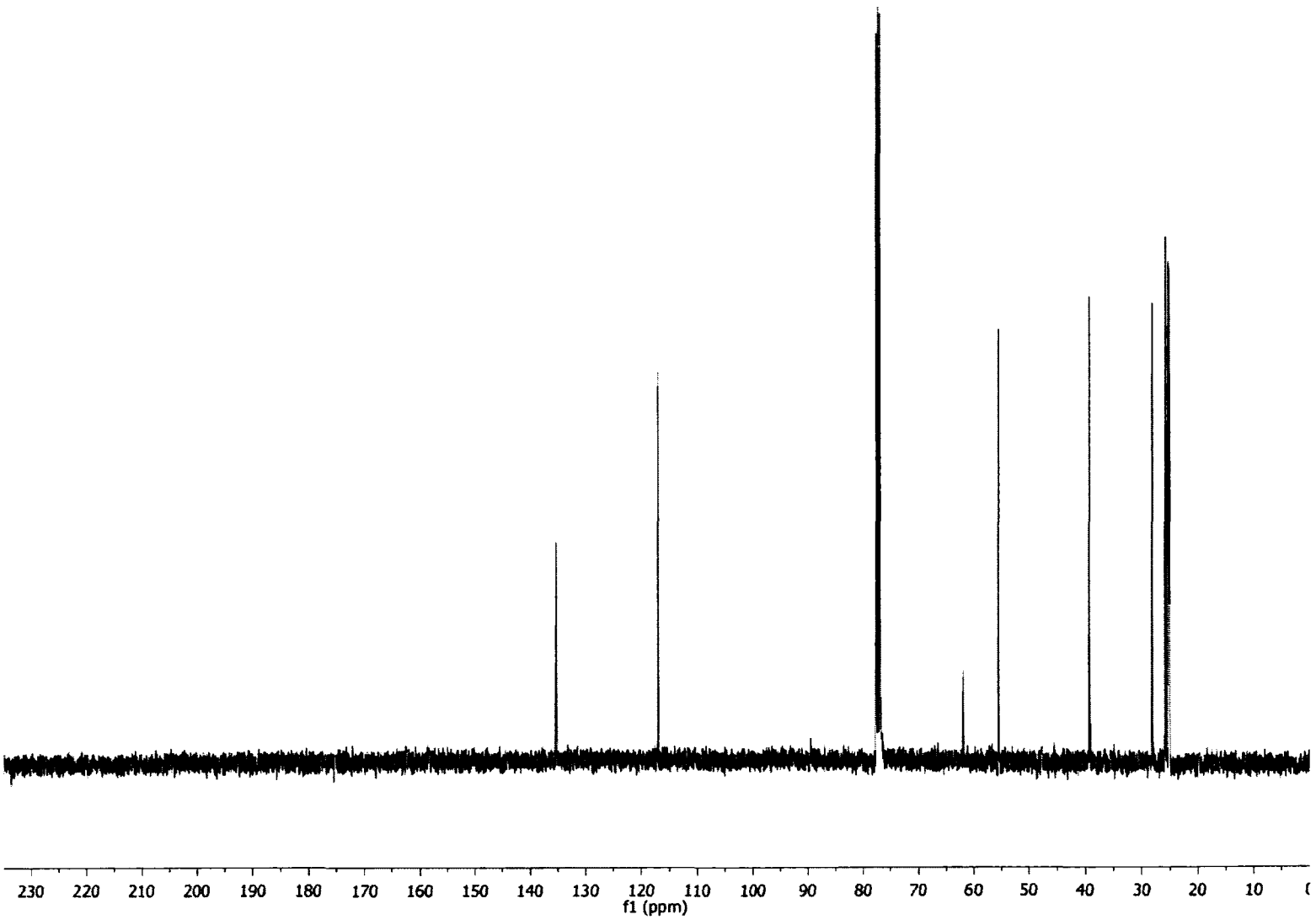
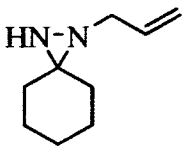
1-Méthyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (105)



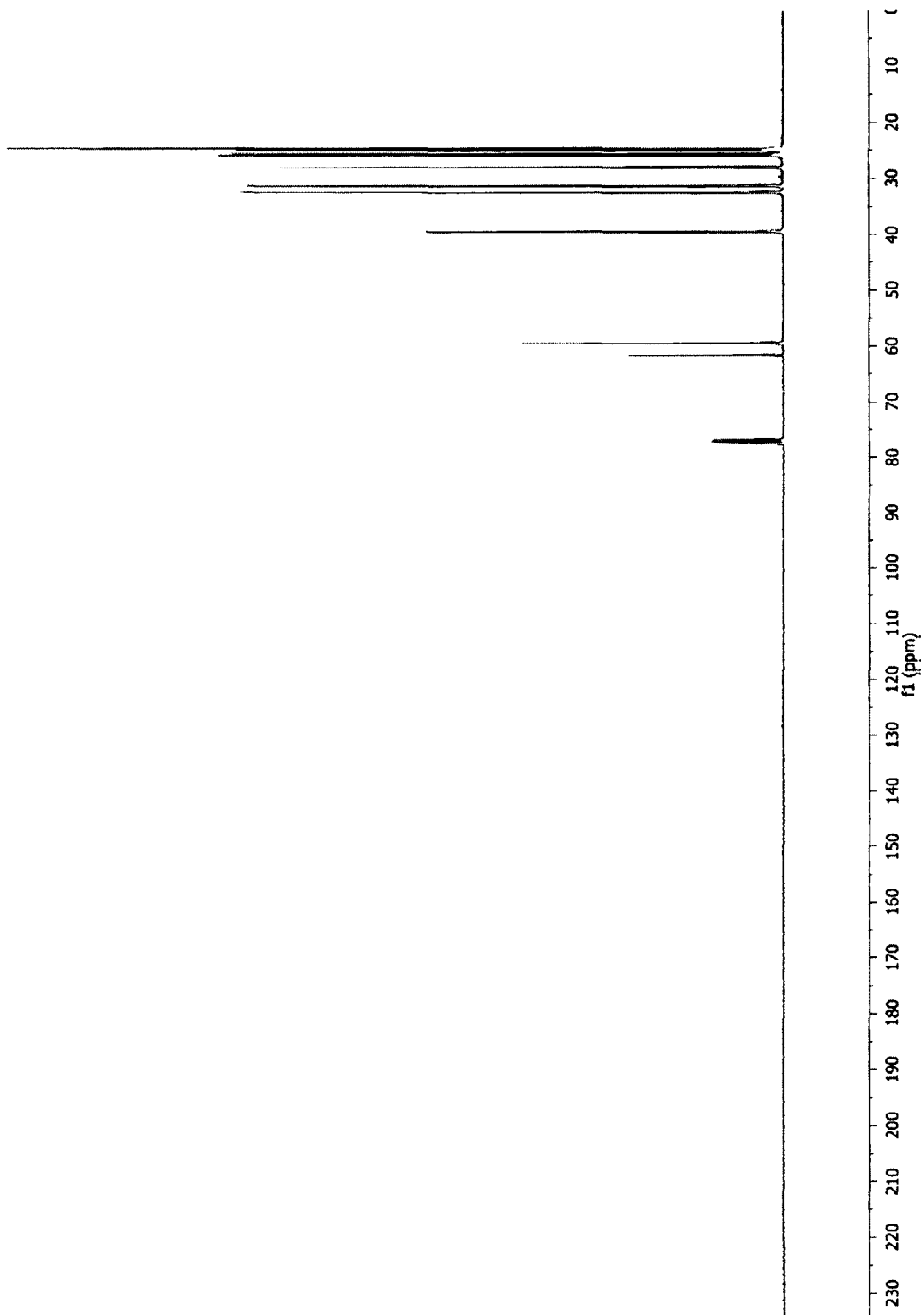
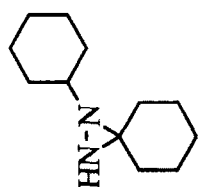
1-Éthyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (106)



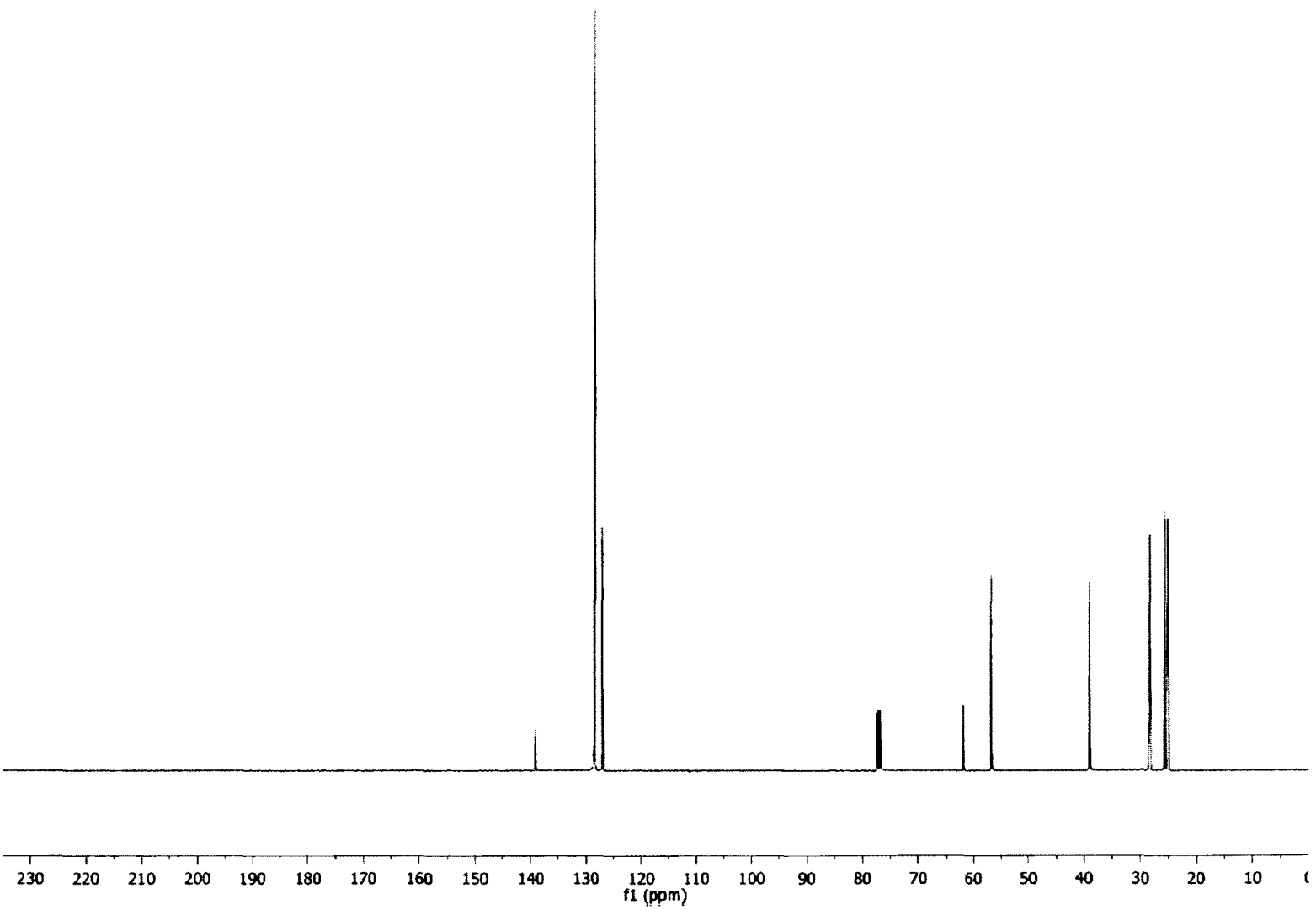
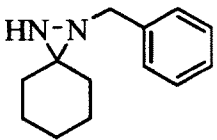
1-Allyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (107)



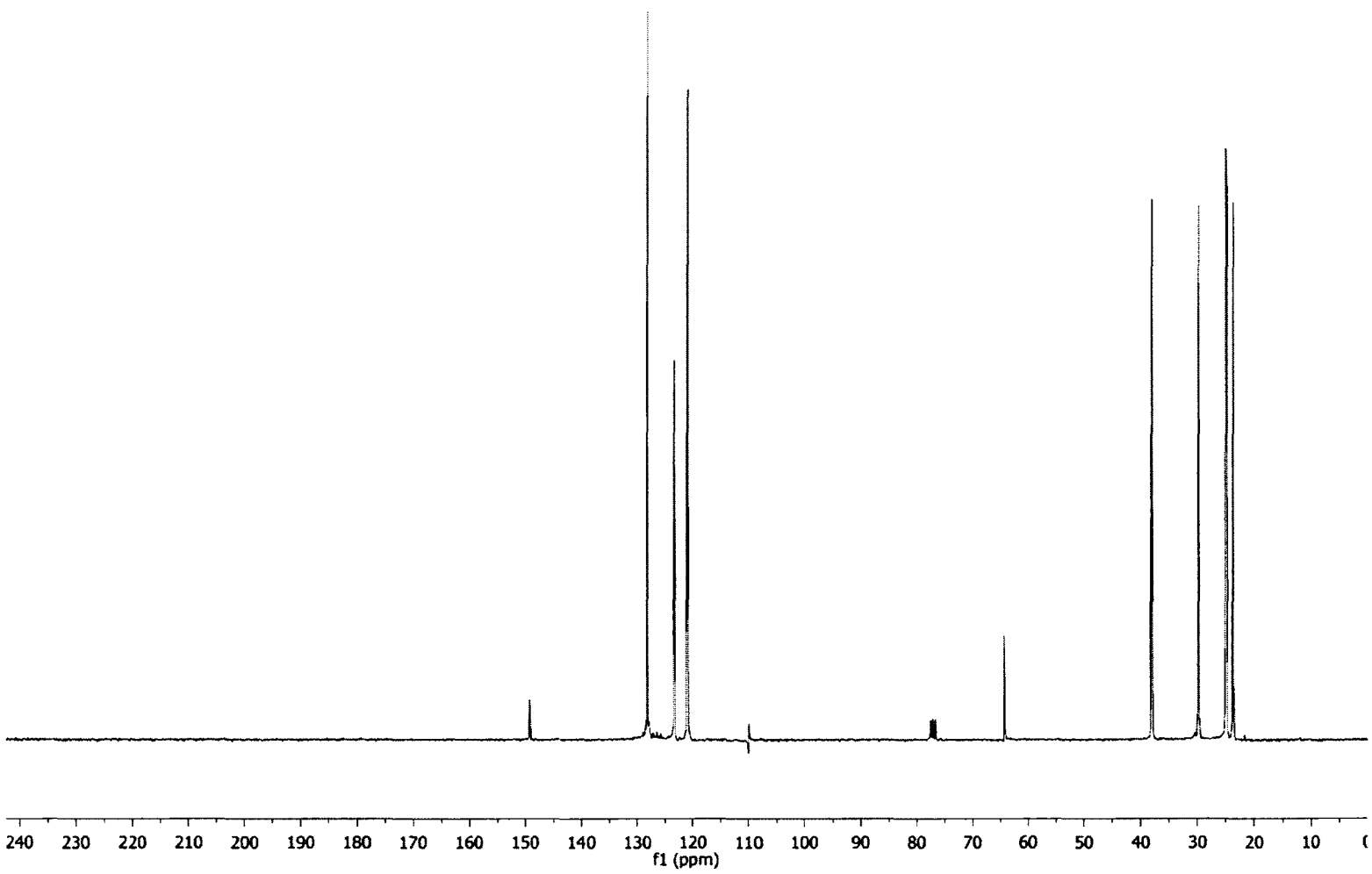
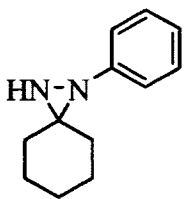
1-Cyclohexyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (108)



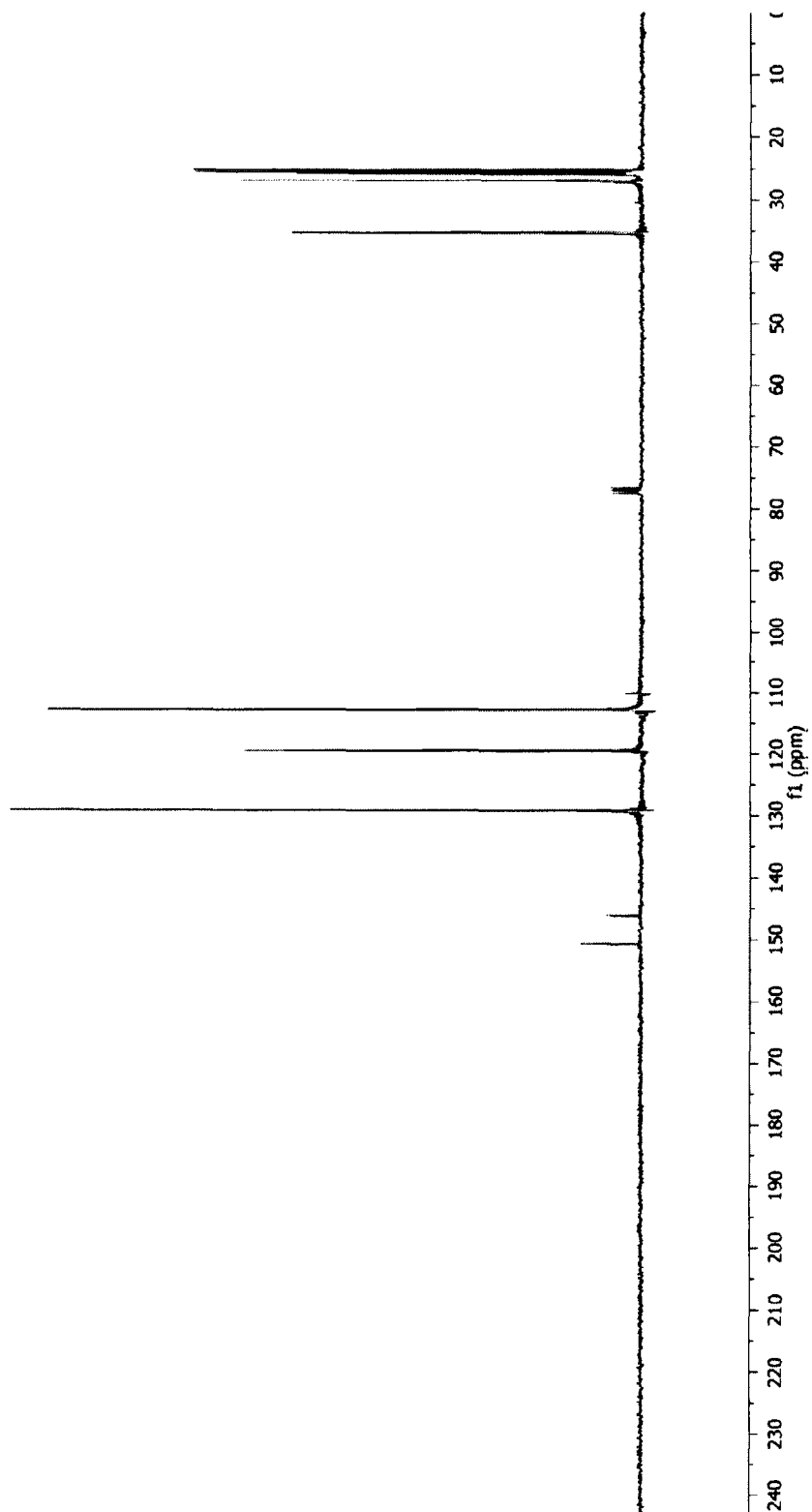
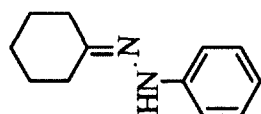
1-Benzyl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (109)



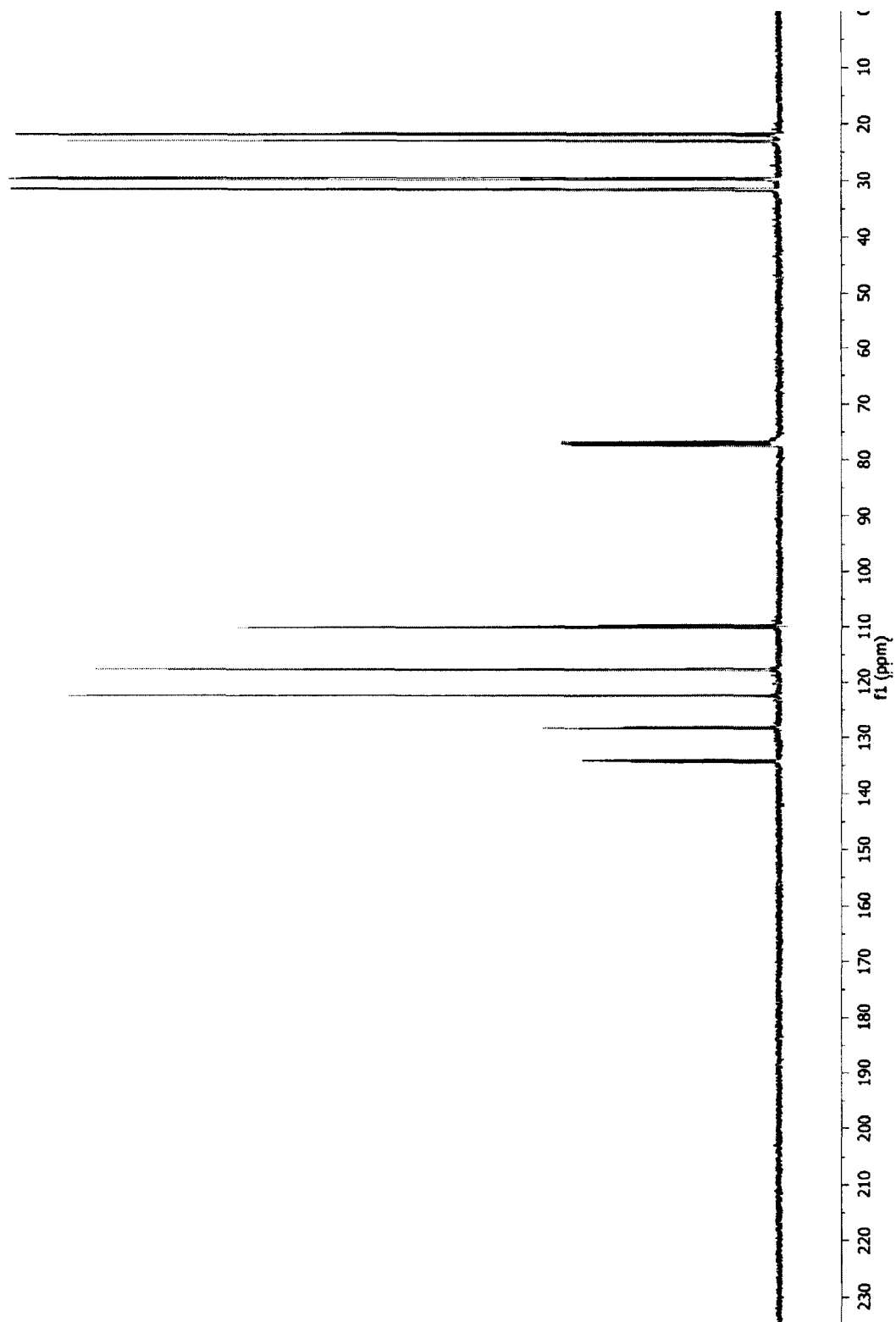
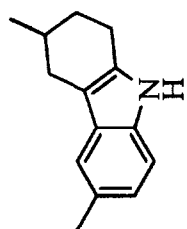
1-Phényl-1,2-diazaspiro[2.5]octane (110)



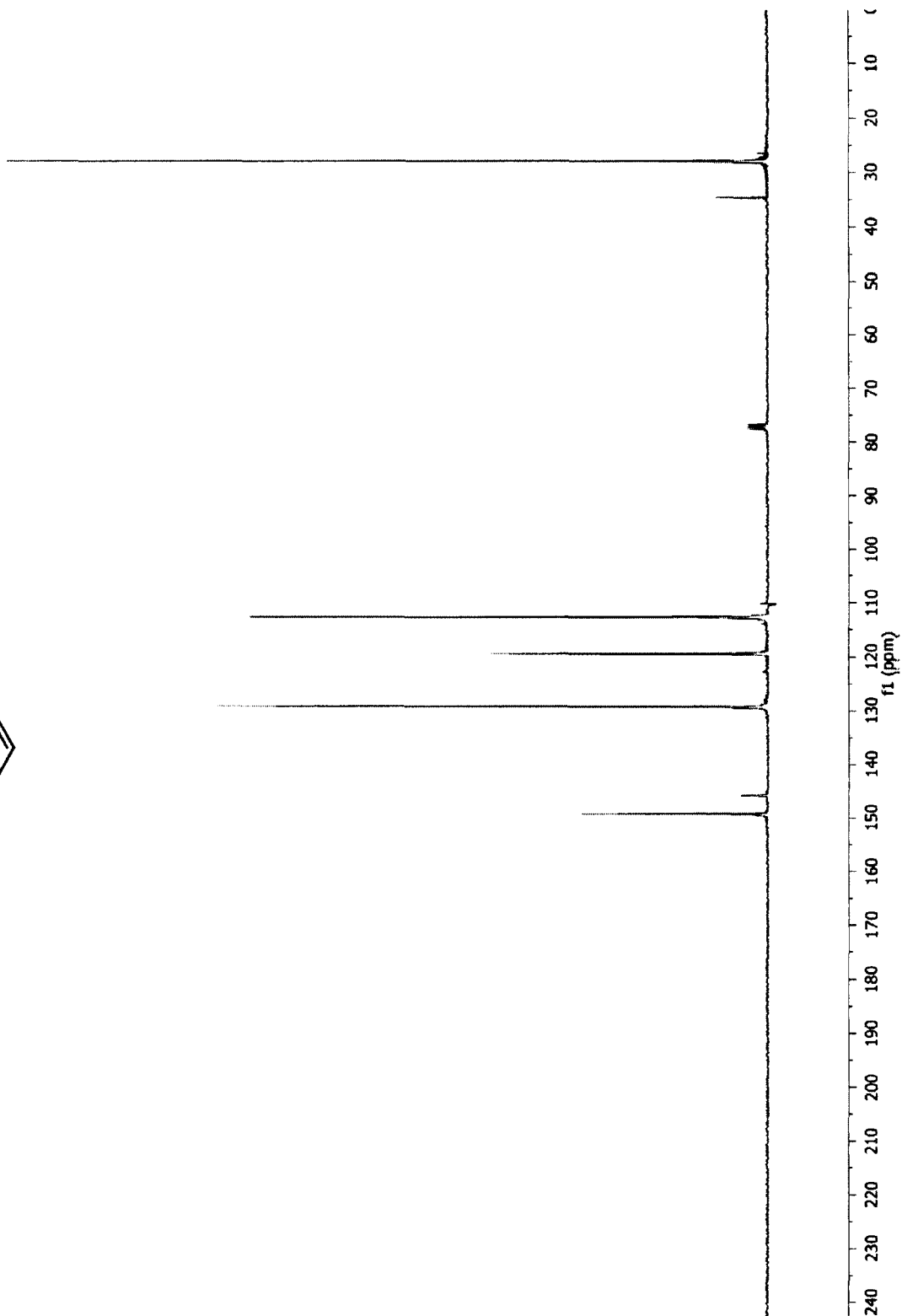
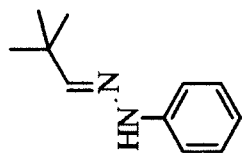
1-Cyclohexylidène-2-phénylhydrazine (111)



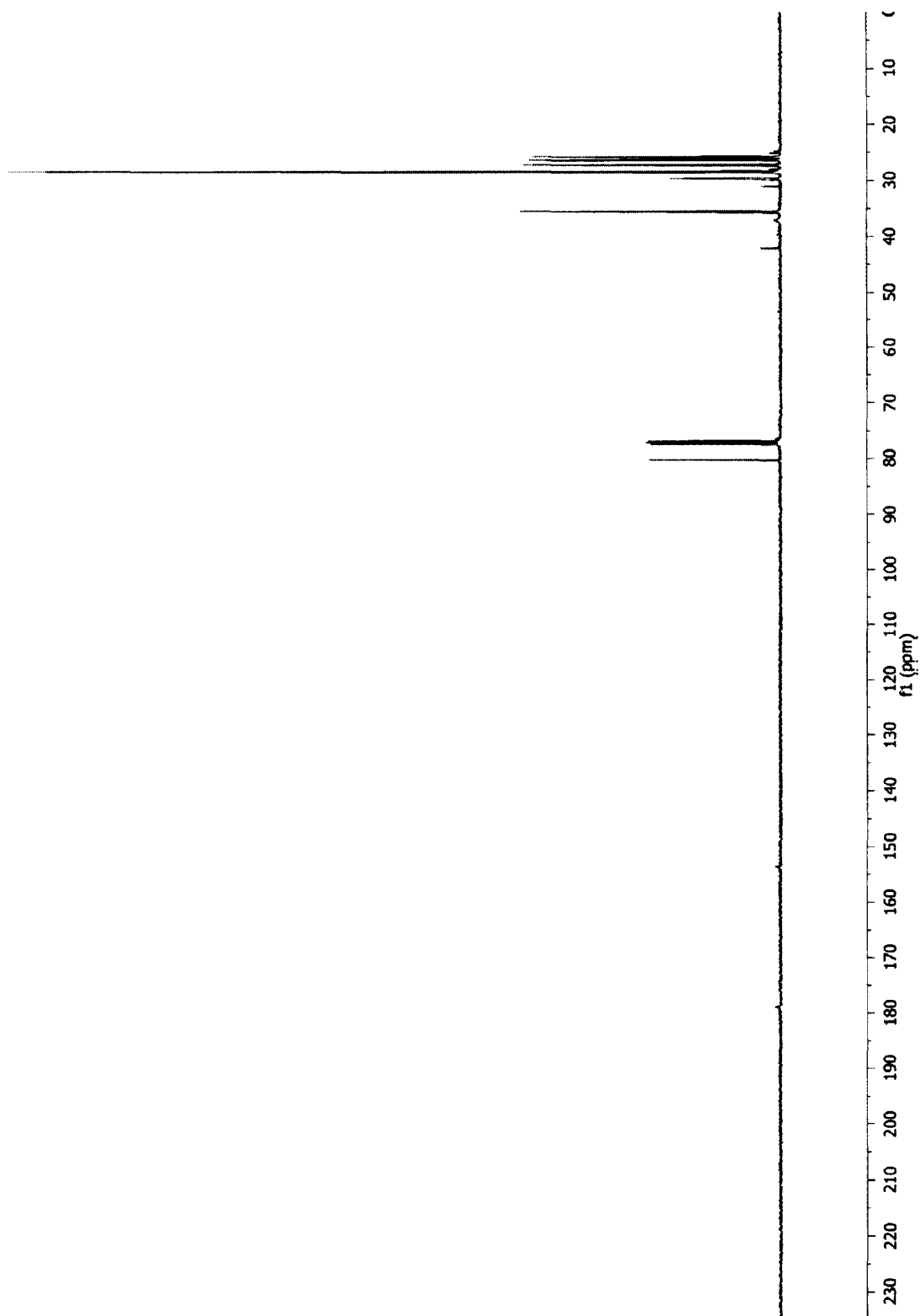
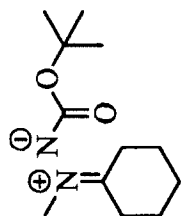
6-Méthyl-3-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-carbazole (121)



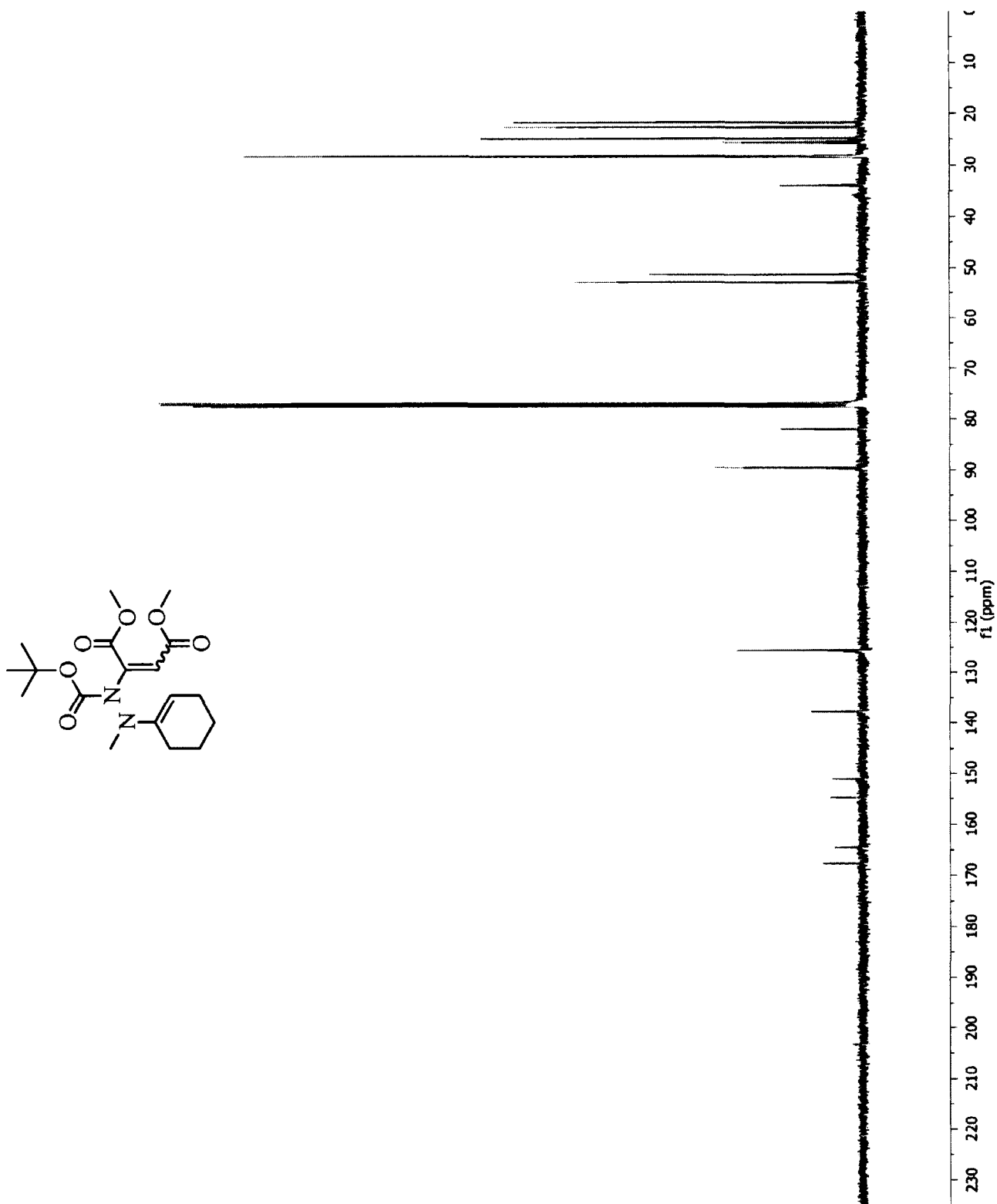
1-(2',2'-Diméthyl)propylidène-2-phénylhydrazine (126)



1-(*t*-Butoxycarbonyl)-cyclohex-2-énylidène-2-méthylhydrazin-2-ium-1-ide (131)



Diméthyl 2-(1-*t*-butoxycarbonyl)-cyclohex-2-ènyl-2-méthylhydrazinyl) maléate (134)



ANNEXE 3 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ #70

Table 1. Crystal data and structure refinement for jp02154.

Identification code	jp02154	
Empirical formula	C ₉ H ₁₀ FI O	
Formula weight	280.07	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 7.983(6) Å	α = 83.13(5)°.
	b = 10.188(8) Å	β = 79.01(5)°.
	c = 11.691(5) Å	γ = 78.27(6)°.
Volume	910.6(11) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	2.043 Mg/m ³	
Absorption coefficient	3.481 mm ⁻¹	
F(000)	536	
Crystal size	0.40 x 0.40 x 0.30 mm ³	
Theta range for data collection	1.78 to 25.55°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, 0 ≤ k ≤ 12, -13 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	3408	
Independent reflections	3408 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 25.50°	100.0 %	
Absorption correction	Psi-scan	
Max. and min. transmission	0.4215 and 0.3365	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3408 / 0 / 217	
Goodness-of-fit on F ²	1.054	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0295, wR2 = 0.0701	
R indices (all data)	R1 = 0.0407, wR2 = 0.0732	
Largest diff. peak and hole	0.640 and -1.219 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jp02154. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	5725(6)6621(4)		4130(4)	21(1)
C(2)	7221(6)5801(5)		4421(4)	27(1)
C(3)	7484(7)5727(5)		5550(5)	34(1)
C(4)	6295(6)6467(5)		6364(4)	29(1)
C(5)	4833(6)7300(5)		6056(4)	27(1)
C(6)	4513(6)7368(4)		4917(4)	23(1)
C(7)	2966(6)8263(4)		4478(4)	23(1)
C(8)	3279(7)9700(5)		4218(4)	30(1)
C(9)	1276(6)8183(5)		5324(4)	31(1)
C(10)	-885(6)8468(4)		402(4)	22(1)
C(11)	-2429(6)9114(5)		57(5)	32(1)
C(12)	-2712(6)8866(5)		-1023(5)	31(1)
C(13)	-1484(6)8006(5)		-1711(4)	30(1)
C(14)	50(6) 7373(4)		-1332(4)	24(1)
C(15)	367(6)7600(4)		-255(4)	21(1)
C(16)	1966(6)6918(4)		259(4)	20(1)
C(17)	3625(6)6881(5)		-644(4)	27(1)
C(18)	1750(6)5513(4)		787(4)	27(1)
F(1)	7418(4)5802(3)		1913(3)	37(1)
F(2)	-2633(4)9676(3)		2491(3)	44(1)
I(1)	5001(1)6870(1)		2485(1)	22(1)
I(2)	-166(1)8642(1)		2001(1)	25(1)
O(1)	2750(4)7761(3)		3428(3)	28(1)
O(2)	2131(4)7722(3)		1146(3)	25(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for jp02154.

C(1)-C(6)	1.374(6)
C(1)-C(2)	1.386(6)
C(1)-I(1)	2.085(4)
C(2)-C(3)	1.367(7)
C(3)-C(4)	1.382(7)
C(4)-C(5)	1.378(7)
C(5)-C(6)	1.394(6)
C(6)-C(7)	1.514(6)
C(7)-O(1)	1.437(5)
C(7)-C(8)	1.521(6)
C(7)-C(9)	1.523(6)
C(10)-C(15)	1.372(6)
C(10)-C(11)	1.382(6)
C(10)-I(2)	2.094(5)
C(11)-C(12)	1.385(7)
C(12)-C(13)	1.377(7)
C(13)-C(14)	1.389(7)
C(14)-C(15)	1.385(6)
C(15)-C(16)	1.519(6)
C(16)-O(2)	1.437(5)
C(16)-C(18)	1.519(6)
C(16)-C(17)	1.525(6)
F(1)-I(1)	2.045(3)
F(2)-I(2)	2.046(3)
I(1)-O(1)	2.022(3)
I(2)-O(2)	2.017(3)
C(6)-C(1)-C(2)	123.2(4)
C(6)-C(1)-I(1)	111.5(3)
C(2)-C(1)-I(1)	125.3(4)
C(3)-C(2)-C(1)	117.9(5)
C(2)-C(3)-C(4)	120.4(5)
C(5)-C(4)-C(3)	120.9(4)
C(4)-C(5)-C(6)	119.7(5)

C(1)-C(6)-C(5)	117.7(4)
C(1)-C(6)-C(7)	118.1(4)
C(5)-C(6)-C(7)	124.2(4)
O(1)-C(7)-C(6)	108.1(4)
O(1)-C(7)-C(8)	109.8(4)
C(6)-C(7)-C(8)	109.9(4)
O(1)-C(7)-C(9)	104.8(4)
C(6)-C(7)-C(9)	112.1(4)
C(8)-C(7)-C(9)	111.8(4)
C(15)-C(10)-C(11)	124.0(4)
C(15)-C(10)-I(2)	111.0(3)
C(11)-C(10)-I(2)	124.9(4)
C(10)-C(11)-C(12)	117.4(5)
C(13)-C(12)-C(11)	120.3(5)
C(12)-C(13)-C(14)	120.6(5)
C(15)-C(14)-C(13)	120.4(4)
C(10)-C(15)-C(14)	117.3(4)
C(10)-C(15)-C(16)	118.2(4)
C(14)-C(15)-C(16)	124.5(4)
O(2)-C(16)-C(15)	107.5(3)
O(2)-C(16)-C(18)	110.3(4)
C(15)-C(16)-C(18)	109.6(4)
O(2)-C(16)-C(17)	106.0(3)
C(15)-C(16)-C(17)	111.9(4)
C(18)-C(16)-C(17)	111.3(4)
O(1)-I(1)-F(1)	166.40(12)
O(1)-I(1)-C(1)	80.58(16)
F(1)-I(1)-C(1)	86.21(16)
O(2)-I(2)-F(2)	166.81(13)
O(2)-I(2)-C(10)	80.30(16)
F(2)-I(2)-C(10)	87.13(16)
C(7)-O(1)-I(1)	113.7(3)
C(16)-O(2)-I(2)	113.6(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jp02154. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	$U^{22} U^{33}$	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	25(2)	18(2)22(2)	2(2)	-7(2)	-7(2)
C(2)	22(2)	27(2)31(3)	-2(2)	-4(2)	0(2)
C(3)	31(3)	32(3)41(3)	5(2)	-18(2)	-5(2)
C(4)	37(3)	30(3)23(2)	4(2)	-15(2)	-10(2)
C(5)	38(3)	27(2)18(2)	-1(2)	-5(2)	-12(2)
C(6)	24(2)	20(2)24(2)	2(2)	-7(2)	-2(2)
C(7)	22(2)	25(2)20(2)	-5(2)	-2(2)	0(2)
C(8)	36(3)	24(2)26(2)	1(2)	-3(2)	0(2)
C(9)	27(3)	34(3)27(3)	-3(2)	5(2)	-2(2)
C(10)	20(2)	22(2)21(2)	-1(2)	0(2)	-6(2)
C(11)	21(2)	25(2)45(3)	2(2)	0(2)	-1(2)
C(12)	21(2)	32(3)40(3)	8(2)	-12(2)	-7(2)
C(13)	33(3)	27(2)34(3)	7(2)	-12(2)	-13(2)
C(14)	32(3)	23(2)21(2)	-1(2)	-7(2)	-9(2)
C(15)	22(2)	18(2)24(2)	1(2)	-2(2)	-8(2)
C(16)	17(2)	24(2)18(2)	-5(2)	1(2)	-2(2)
C(17)	25(2)	29(2)24(2)	-6(2)	-1(2)	-2(2)
C(18)	30(3)	24(2)27(2)	-1(2)	-7(2)	-2(2)
F(1)	28(2)	46(2)34(2)	-16(1)	3(1)	2(1)
F(2)	30(2)	50(2)43(2)	-19(2)	12(1)	1(1)
I(1)	22(1)	26(1)18(1)	-6(1)	-1(1)	-4(1)
I(2)	25(1)	27(1)23(1)	-9(1)	3(1)	-6(1)
O(1)	20(2)	40(2)24(2)	-11(1)	-7(1)	4(1)
O(2)	20(2)	32(2)24(2)	-12(1)	-1(1)	-1(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jp02154.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	8038	5305	3853	33
H(3)	8490	5164	5777	41
H(4)	6489	6399	7148	35
H(5)	4045	7827	6617	32
H(8A)	2272	10273	3935	45
H(8B)	4316	9723	3618	45
H(8C)	3451	10031	4933	45
H(9A)	311	8776	5008	46
H(9B)	1353	8467	6081	46
H(9C)	1077	7255	5426	46
H(11)	-3264	9704	542	38
H(12)	-3758	9292	-1291	37
H(13)	-1687	7844	-2452	36
H(14)	887	6780	-1814	29
H(17A)	4625	6434	-281	40
H(17B)	3763	7802	-937	40
H(17C)	3554	6384	-1296	40
H(18A)	2784	5075	1118	41
H(18B)	1601	4985	178	41
H(18C)	726	5574	1406	41

Table 6. Torsion angles [°] for jp02154.

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.7(7)
I(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-178.5(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.8(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.6(8)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	2.1(7)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.8(7)
I(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-179.8(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	177.8(4)
I(1)-C(1)-C(6)-C(7)	-2.8(5)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-2.2(7)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-179.0(4)
C(1)-C(6)-C(7)-O(1)	21.8(5)
C(5)-C(6)-C(7)-O(1)	-161.3(4)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	-98.0(5)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	78.8(5)
C(1)-C(6)-C(7)-C(9)	136.9(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(9)	-46.3(6)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.3(7)
I(2)-C(10)-C(11)-C(12)	-178.8(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.0(7)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.2(7)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.1(7)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	0.4(6)
I(2)-C(10)-C(15)-C(14)	179.0(3)
C(11)-C(10)-C(15)-C(16)	-177.4(4)
I(2)-C(10)-C(15)-C(16)	1.2(5)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	-0.2(6)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	177.5(4)
C(10)-C(15)-C(16)-O(2)	-22.0(5)
C(14)-C(15)-C(16)-O(2)	160.3(4)
C(10)-C(15)-C(16)-C(18)	97.9(5)
C(14)-C(15)-C(16)-C(18)	-79.8(5)
C(10)-C(15)-C(16)-C(17)	-138.1(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	44.3(6)

C(6)-C(1)-I(1)-O(1)	-11.4(3)
C(2)-C(1)-I(1)-O(1)	168.0(4)
C(6)-C(1)-I(1)-F(1)	171.9(3)
C(2)-C(1)-I(1)-F(1)	-8.8(4)
C(15)-C(10)-I(2)-O(2)	13.5(3)
C(11)-C(10)-I(2)-O(2)	-167.8(4)
C(15)-C(10)-I(2)-F(2)	-170.5(3)
C(11)-C(10)-I(2)-F(2)	8.2(4)
C(6)-C(7)-O(1)-I(1)	-31.0(4)
C(8)-C(7)-O(1)-I(1)	89.0(4)
C(9)-C(7)-O(1)-I(1)	-150.7(3)
F(1)-I(1)-O(1)-C(7)	38.2(7)
C(1)-I(1)-O(1)-C(7)	24.4(3)
C(15)-C(16)-O(2)-I(2)	33.1(4)
C(18)-C(16)-O(2)-I(2)	-86.4(4)
C(17)-C(16)-O(2)-I(2)	153.0(3)
F(2)-I(2)-O(2)-C(16)	-44.7(7)
C(10)-I(2)-O(2)-C(16)	-26.9(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

ANNEXE 4 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ #69

Table 1. Crystal data and structure refinement for jp02134.

Identification code	jp02134	
Empirical formula	C19 H22 Cl2 F0 I2 O6 S	
Formula weight	703.13	
Temperature	193(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 10.128(4) Å	$\alpha = 98.43(3)^\circ$.
	b = 10.281(4) Å	$\beta = 103.57(3)^\circ$.
	c = 13.063(3) Å	$\gamma = 108.51(3)^\circ$.
Volume	1217.2(7) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.919 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.921 mm ⁻¹	
F(000)	680	
Crystal size	0.30 x 0.30 x 0.15 mm ³	
Theta range for data collection	1.65 to 25.55°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 11, 0 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflections collected	4124	
Independent reflections	4124 [R(int) = 0.0000]	
Completeness to theta = 25.50°	90.5 %	
Absorption correction	Psi-Scan	
Max. and min. transmission	0.6684 and 0.4745	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4124 / 2 / 195	
Goodness-of-fit on F ²	0.882	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1027, wR2 = 0.2257	
R indices (all data)	R1 = 0.2305, wR2 = 0.2744	
Extinction coefficient	0.013(2)	
Largest diff. peak and hole	1.430 and -2.623 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jp02134. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	9120(18)9204(17)		8469(12)	216(4)
Cl(2)	10927(19)7920(16)		9412(12)	216(4)
C(25)	9160(30)7680(30)		8790(40)	216(4)
C(1)	5290(20)7774(19)		1001(11)	46(4)
C(2)	3820(40)6670(20)		400(20)	122(13)
C(3)	6510(30)7510(30)		642(17)	94(9)
C(4)	5570(20)8110(20)		2168(14)	52(2)
C(5)	5940(20)7180(20)		2889(14)	52(2)
C(6)	6120(20)7581(19)		3888(15)	52(2)
C(7)	6060(20)8773(19)		4420(15)	52(2)
C(8)	5850(20)9810(20)		3873(14)	52(2)
C(9)	5590(20)9420(20)		2744(14)	52(2)
C(10)	9150(30)13580(30)		6994(19)	96(9)
C(11)	10780(30)14210(30)		7700(20)	111(11)
C(12)	8090(30)12510(30)		7310(20)	97(9)
C(13)	9390(20)13033(19)		5810(20)	69(3)
C(14)	10190(20)12158(19)		5620(20)	69(3)
C(15)	10070(20)11650(20)		4680(20)	69(3)
C(16)	9530(20)11919(19)		3800(20)	69(3)
C(17)	8510(20)12771(19)		3880(20)	69(3)
C(18)	8540(20)13292(19)		4990(20)	69(3)
I(1)	4994(1)10515(1)		1640(1)	51(1)
I(2)	7439(2)14547(1)		5382(1)	58(1)
O(1)	5286(15)9058(12)		585(8)	51(3)
O(2)	8777(16)14763(15)		6825(14)	85(5)
O(3)	3930(20)13633(18)		3678(13)	90(5)
O(4)	4500(20)13437(16)		1957(12)	107(7)
O(5)	4776(15)11814(14)		3095(10)	59(3)
O(6)	6374(14)14209(14)		3626(10)	60(4)
S(1)	4836(6)13299(5)		3051(3)	56(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for jp02134.

Cl(1)-C(25)	1.695(19)
Cl(2)-C(25)	1.700(19)
C(1)-C(4)	1.45(2)
C(1)-C(2)	1.49(3)
C(1)-O(1)	1.50(2)
C(1)-C(3)	1.51(3)
C(4)-C(9)	1.44(2)
C(4)-C(5)	1.50(3)
C(5)-C(6)	1.26(2)
C(6)-C(7)	1.34(2)
C(7)-C(8)	1.42(3)
C(8)-C(9)	1.41(2)
C(9)-I(1)	2.054(19)
C(10)-O(2)	1.41(3)
C(10)-C(12)	1.46(4)
C(10)-C(11)	1.56(3)
C(10)-C(13)	1.67(4)
C(13)-C(18)	1.32(3)
C(13)-C(14)	1.42(3)
C(14)-C(15)	1.23(3)
C(15)-C(16)	1.26(3)
C(16)-C(17)	1.57(3)
C(17)-C(18)	1.47(3)
C(18)-I(2)	2.04(2)
I(1)-O(1)	2.025(11)
I(1)-O(5)	2.255(12)
I(2)-O(2)	1.981(15)
I(2)-O(6)	2.216(13)
O(3)-S(1)	1.448(15)
O(4)-S(1)	1.428(16)
O(5)-S(1)	1.518(14)
O(6)-S(1)	1.478(13)
Cl(1)-C(25)-Cl(2)	108.2(19)

C(4)-C(1)-C(2)	113.9(19)
C(4)-C(1)-O(1)	109.6(14)
C(2)-C(1)-O(1)	104.9(16)
C(4)-C(1)-C(3)	113.8(17)
C(2)-C(1)-C(3)	113(2)
O(1)-C(1)-C(3)	100.2(16)
C(9)-C(4)-C(1)	121.7(17)
C(9)-C(4)-C(5)	113.8(15)
C(1)-C(4)-C(5)	124.4(16)
C(6)-C(5)-C(4)	117.7(18)
C(5)-C(6)-C(7)	128(2)
C(6)-C(7)-C(8)	120.9(18)
C(9)-C(8)-C(7)	113.8(17)
C(8)-C(9)-C(4)	125.1(17)
C(8)-C(9)-I(1)	125.9(14)
C(4)-C(9)-I(1)	108.7(12)
O(2)-C(10)-C(12)	115(3)
O(2)-C(10)-C(11)	105(2)
C(12)-C(10)-C(11)	120(2)
O(2)-C(10)-C(13)	101.2(18)
C(12)-C(10)-C(13)	115(2)
C(11)-C(10)-C(13)	98(2)
C(18)-C(13)-C(14)	121(2)
C(18)-C(13)-C(10)	112(2)
C(14)-C(13)-C(10)	126(2)
C(15)-C(14)-C(13)	118(2)
C(14)-C(15)-C(16)	131(2)
C(15)-C(16)-C(17)	114(2)
C(18)-C(17)-C(16)	113(2)
C(13)-C(18)-C(17)	120(2)
C(13)-C(18)-I(2)	116.8(18)
C(17)-C(18)-I(2)	123.1(17)
O(1)-I(1)-C(9)	83.7(6)
O(1)-I(1)-O(5)	166.2(5)
C(9)-I(1)-O(5)	82.6(6)
O(2)-I(2)-C(18)	78.8(8)

O(2)-I(2)-O(6)	165.9(6)
C(18)-I(2)-O(6)	88.7(8)
C(1)-O(1)-I(1)	112.6(8)
C(10)-O(2)-I(2)	116.4(14)
S(1)-O(5)-I(1)	117.0(8)
S(1)-O(6)-I(2)	124.5(8)
O(4)-S(1)-O(3)	116.4(11)
O(4)-S(1)-O(6)	108.7(11)
O(3)-S(1)-O(6)	108.3(9)
O(4)-S(1)-O(5)	111.0(8)
O(3)-S(1)-O(5)	107.3(10)
O(6)-S(1)-O(5)	104.4(8)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jp02134. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22} U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}	
C(1)	53(11)	66(11)	14(7)	6(7)	8(7)	19(9)
C(2)	180(30)	38(12)	100(20)	4(12)	-20(20)	36(15)
C(3)	110(20)	170(30)	51(12)	18(14)	37(13)	110(20)
C(4)	60(5)	63(5)46(4)	14(3)	15(4)	39(4)	
C(5)	60(5)	63(5)46(4)	14(3)	15(4)	39(4)	
C(6)	60(5)	63(5)46(4)	14(3)	15(4)	39(4)	
C(7)	60(5)	63(5)46(4)	14(3)	15(4)	39(4)	
C(8)	60(5)	63(5)46(4)	14(3)	15(4)	39(4)	
C(9)	60(5)	63(5)46(4)	14(3)	15(4)	39(4)	
C(10)	130(20)	120(20)	60(14)	61(14)	10(15)	66(19)
C(11)	51(14)	91(17)	140(20)	51(16)	-43(15)	-7(13)
C(12)	100(20)	86(18)	110(20)	67(16)	29(17)	23(15)
C(13)	40(5)	39(4)112(8)	-1(4)	11(5)	11(4)	
C(14)	40(5)	39(4)112(8)	-1(4)	11(5)	11(4)	
C(15)	40(5)	39(4)112(8)	-1(4)	11(5)	11(4)	
C(16)	40(5)	39(4)112(8)	-1(4)	11(5)	11(4)	
C(17)	40(5)	39(4)112(8)	-1(4)	11(5)	11(4)	
C(18)	40(5)	39(4)112(8)	-1(4)	11(5)	11(4)	
I(1)	74(1)	51(1)36(1)	7(1)	13(1)	37(1)	
I(2)	56(1)	61(1)51(1)	1(1)	1(1)	31(1)	
O(1)	91(10)	56(7)30(6)	26(5)	37(6)	38(7)	
O(2)	59(10)	72(9)98(12)	6(8)	-25(9)	28(8)	
O(3)	116(14)	132(14)	86(11)	28(10)	59(10)	108(12)
O(4)	163(18)	83(10)	57(9)	-7(8)	-36(10)	81(11)
O(5)	63(9)	79(9)48(7)	11(6)	20(6)	42(7)	
O(6)	43(8)	74(9)61(8)	11(7)	10(6)	25(7)	
S(1)	89(4)	57(3)32(2)	7(2)	14(2)	46(3)	

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for jp02134.

	x	y	z	U(eq)
H(25A)	8767	6917	8143	259
H(25B)	8579	7431	9277	259
H(2A)	3707	6495	-366	183
H(2B)	3073	6992	539	183
H(2C)	3737	5813	633	183
H(3A)	6258	7303	-135	141
H(3B)	6668	6715	888	141
H(3C)	7390	8328	947	141
H(5)	6029	6337	2607	63
H(6)	6324	6975	4311	63
H(7)	6167	8916	5159	63
H(8)	5870	10679	4225	63
H(11A)	11336	14876	7379	167
H(11B)	11149	13462	7749	167
H(11C)	10851	14677	8418	167
H(12A)	7157	12174	6766	146
H(12B)	7994	12924	7990	146
H(12C)	8409	11741	7396	146
H(14)	10791	11978	6193	83
H(15)	10436	10927	4594	83
H(16)	9731	11640	3159	83
H(17)	7932	12930	3274	83

Table 6. Torsion angles [°] for jp02134.

C(2)-C(1)-C(4)-C(9)	-108(2)
O(1)-C(1)-C(4)-C(9)	10(3)
C(3)-C(1)-C(4)-C(9)	121(2)
C(2)-C(1)-C(4)-C(5)	75(3)
O(1)-C(1)-C(4)-C(5)	-167.7(17)
C(3)-C(1)-C(4)-C(5)	-56(3)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	5(3)
C(1)-C(4)-C(5)-C(6)	-177.9(19)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-2(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-4(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	5(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	-1(3)
C(7)-C(8)-C(9)-I(1)	172.4(14)
C(1)-C(4)-C(9)-C(8)	179.3(19)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	-3(3)
C(1)-C(4)-C(9)-I(1)	5(2)
C(5)-C(4)-C(9)-I(1)	-177.8(13)
O(2)-C(10)-C(13)-C(18)	-32(3)
C(12)-C(10)-C(13)-C(18)	93(2)
C(11)-C(10)-C(13)-C(18)	-138.9(19)
O(2)-C(10)-C(13)-C(14)	159.7(19)
C(12)-C(10)-C(13)-C(14)	-76(3)
C(11)-C(10)-C(13)-C(14)	52(3)
C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	0(3)
C(10)-C(13)-C(14)-C(15)	168(2)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	13(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-18(3)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	9(2)
C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	-5(3)
C(10)-C(13)-C(18)-C(17)	-174.4(18)
C(14)-C(13)-C(18)-I(2)	179.3(15)
C(10)-C(13)-C(18)-I(2)	10(2)
C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	1(3)
C(16)-C(17)-C(18)-I(2)	175.7(13)

C(8)-C(9)-I(1)-O(1)	173.1(18)
C(4)-C(9)-I(1)-O(1)	-12.3(14)
C(8)-C(9)-I(1)-O(5)	-8.1(17)
C(4)-C(9)-I(1)-O(5)	166.5(15)
C(13)-C(18)-I(2)-O(2)	9.6(16)
C(17)-C(18)-I(2)-O(2)	-165.8(17)
C(13)-C(18)-I(2)-O(6)	-176.9(16)
C(17)-C(18)-I(2)-O(6)	7.8(16)
C(4)-C(1)-O(1)-I(1)	-19.4(18)
C(2)-C(1)-O(1)-I(1)	103.3(18)
C(3)-C(1)-O(1)-I(1)	-139.3(12)
C(9)-I(1)-O(1)-C(1)	18.0(12)
O(5)-I(1)-O(1)-C(1)	13(3)
C(12)-C(10)-O(2)-I(2)	-83(3)
C(11)-C(10)-O(2)-I(2)	143.2(18)
C(13)-C(10)-O(2)-I(2)	41(2)
C(18)-I(2)-O(2)-C(10)	-32(2)
O(6)-I(2)-O(2)-C(10)	-59(3)
O(1)-I(1)-O(5)-S(1)	163.9(18)
C(9)-I(1)-O(5)-S(1)	158.7(10)
O(2)-I(2)-O(6)-S(1)	133(2)
C(18)-I(2)-O(6)-S(1)	106.2(11)
I(2)-O(6)-S(1)-O(4)	174.9(9)
I(2)-O(6)-S(1)-O(3)	47.5(13)
I(2)-O(6)-S(1)-O(5)	-66.6(10)
I(1)-O(5)-S(1)-O(4)	21.0(14)
I(1)-O(5)-S(1)-O(3)	149.2(9)
I(1)-O(5)-S(1)-O(6)	-96.0(9)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: